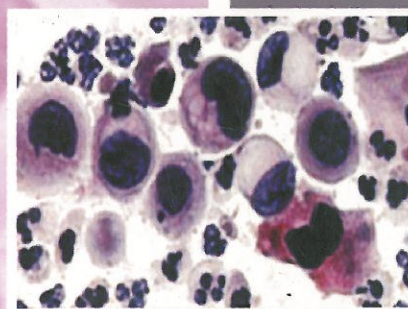
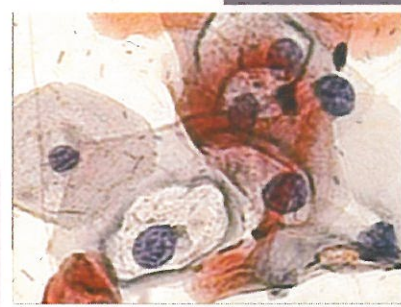
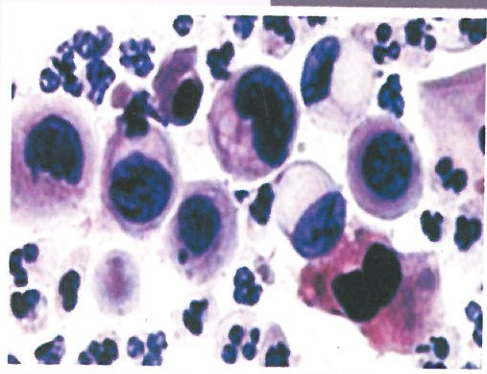
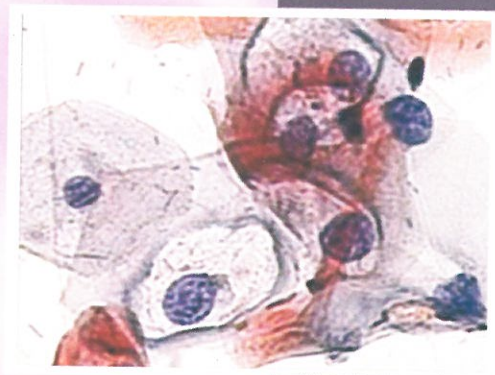


Jacinto da Costa Silva Neto

Citologia Clínica do Trato Genital Feminino



Citologia Clínica do Trato Genital Feminino



Citologia Clínica do Trato Genital Feminino

Jacinto da Costa Silva Neto

Professor Adjunto da Universidade Federal de Pernambuco

Mestre em Biofísica pela UFPE

Doutor em Ciências pela Coordenadoria de Controle de Doenças-SES-SP

Especialista em Citologia Clínica pela UFPE

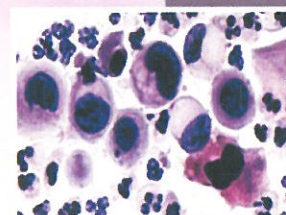
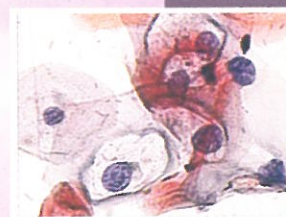
Título de Especialista em Citologia Clínica-SBAC e SBCC

Coordenador e Professor do Curso de Especialização em Citologia da UFPE

Líder do Grupo de Pesquisas em Doenças Crônico-Degenerativas-CNPq/UFPE

Coordenador do Laboratório de Citologia Clínica do CCB/UFPE

Coordenador da Disciplina de Citologia Clínica-CCB/UFPE



ISBN 978-85-372-0429-0

Todos os direitos reservados.
É expressamente proibida a reprodução
deste livro, no seu todo ou em parte,
por quaisquer meios, sem o consentimento
por escrito da Editora.

Contato com o autor:
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE
Departamento de Histologia e Embriologia
Av. Prof. Moraes Rego, S/N – Cidade Universitária
Cep.: 50.760-420 – Recife, PE – Brasil
Tel.: +55-081-2126-8515
Fax: +55-081-2126-8516
Site: www.jacintocosta.com.br
E-mails:
jacinto.costa@ufpe.br
jacintocosta@hotmail.com

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

S578c
Silva Neto, Jacinto da Costa
Citologia clínica do trato genital feminino / Jacinto da Costa Silva Neto. - Rio
de Janeiro : Revinter, 2012.
il.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-372-0429-0

1. Aparelho genital feminino - Citologia. I. Título.

11-6461. CDD: 618.107
CDU: 618.1

A precisão das indicações, as reações adversas e as relações de dosagem para as
drogas citadas nesta obra podem sofrer alterações.
Solicitamos que o leitor reveja a farmacologia dos medicamentos aqui mencionados.
A responsabilidade civil e criminal, perante terceiros e perante a Editora Revinter, sobre o
conteúdo total desta obra, incluindo as ilustrações e autorizações/créditos
correspondentes, é do(s) autor(es) da mesma.

Livraria e Editora REVINTER Ltda.
Rua do Matoso, 170 – Tijuca
20270-135 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2563-9700 – Fax: (21) 2563-9701
livraria@revinter.com.br – www.revinter.com.br

*Dedico a minha esposa, meus pais e meu filho, dos quais tive de
subtrair bons momentos de convivência.*

AGRADECIMENTOS

A *International Agency for Research on Cancer*, da Organização Mundial de Saúde, por conceder permissão para reproduzir algumas fotos que constam nesta obra.

A todos os colaboradores que atenderam prontamente ao meu convite, mesmo sabendo que todos têm muitos compromissos.

Ao Dr. Adhemar Longatto-Filho, por sua presteza e atenção à minha pessoa, bem como pelas sugestões oferecidas.

SUMÁRIO

COLABORADORES	xiii
APRESENTAÇÃO	xv
PREFÁCIO	xvi
1. PEQUENO GLOSSÁRIO DE TERMOS ESSENCIAIS	1
2. BREVE HISTÓRICO	5
3. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS ANATÔMICAS E CITOLÓGICAS DO TRATO GENITAL FEMININO	11
Vulva	11
Vagina	12
Tubas uterinas	13
Ovários	13
4. COLETA, FIXAÇÃO E COLORAÇÃO	29
Coleta	29
Fixação	30
Coloração	32
Qualidade e adequabilidade da coleta	34
Indicações para a realização do papanicolaou	36
Programas de rastreio e procedimentos para detecção	36
5. CITOLOGIA FISIOLÓGICA	37
Atrofia	41
Gravidez	42
Pós-parto	43
Lactação	43
Deficiência de ácido fólico	43
Indicações da avaliação hormonal pela citologia	43
6. INFECÇÃO E INFLAMAÇÃO	45
Papel da citologia nas inflamações	45
Sinais citológicos na inflamação – reatividade	45
Reparo típico ou regeneração	46
Exsudato inflamatório	48
Hiperkeratose	50
Parakeratose	50

Flora vaginal normal, agentes infecciosos e inflamatórios	51
<i>Gardnerella vaginalis</i> (vaginose)	52
<i>Mobiluncus</i>	53
<i>Mycoplasma</i> e <i>ureaplasma</i>	53
Cocos gram-positivos	54
Cocos gram-negativos	55
<i>Chlamydia trachomatis</i>	55
<i>Actinomyces</i>	56
<i>Leptothrix</i>	56
Fungos	57
<i>Trichomonas vaginalis</i>	57
Vírus herpes <i>simplex</i> (HSV-2)	60
Citomegalovírus (CMV)	61
Tuberculose	61
Dispositivo intrauterino – DIU	61
Vaginite atrófica	61
Granuloma inguinal	62
Cervicite folicular	62
Metaplasia escamosa imatura	63
Alterações iatrogênicas	63
Alterações reativas em células glandulares endocervicais	64
Metaplasia tubária	65
Hiperplasia microglandular	66
Adenose vaginal	66
7. PAPILOMAVÍRUS HUMANO E CÂNCER CERVICAL	67
Estrutura viral	69
Esquema da infecção	71
Mecanismo genômico	72
HPV e lesões cervicovaginais	72
Fatores de risco para infecção pelo HPV	73
Importância da infecção por HPV no homem	73
Métodos de detecção do HPV	74
8. LESÕES	77
Lesões intraepiteliais (LIE)	77
Lesões glandulares não invasivas	88
Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i> (AIS)	93
9. LESÕES INVASIVAS	95
Lesões invasivas escamosas	95
Lesões glandulares invasivas	101
10. NOVAS METODOLOGIAS EM CITOLOGIA CERVICOVAGINAL	105
Técnicas automatizadas em citologia clínica	105
Coleta em meio líquido – SurePath™ e ThinPrep™	106
Procedimento de coleta de material cervicovaginal	106
Representação celular	107
Preparo de amostras pelo método SurePath™	108
Leitura automatizada – Focal Point™ <i>slide profiler</i> e Focal Point™GS Imaging System	109
Plataforma ThinPrep™	110
ThinPrep Imagin System™	111
Critérios celulares valorizados nas análises automatizadas	111
Considerações gerais	113
Agradecimentos	114
11. MONTAGEM DE LAUDOS	115
Tipo da amostra	115
Qualidade da amostra	115
Categorização geral (opcional)	115

Interpretação/resultado	115
Alterações das células epiteliais	116
Outras neoplasias malignas	117
Identificação da paciente	117
Adequabilidade da amostra	117
Padrão hormonal da amostra	118
Tipos celulares e características	118
Organismos	118
Conclusão	118
Observações	119
12. NOÇÕES BÁSICAS DE COLPOSCOPIA PARA O CITOLOGISTA	121
O aparelho	121
Indicações para colposcopia	122
Instrumentais e reagentes	123
Procedimento	125
Terminologia colposcópica – Barcelona 2002	128
Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas	129
Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau (alterações menores)	129
Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau (alterações maiores)	129
Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo	129
BIBLIOGRAFIA	131
ÍNDICE REMISSIVO	143

COLABORADORES

EDNA JOANA CLÁUDIO MANRIQUE

Capítulo: Controle de Qualidade na Citologia Clínica
Biomédica pela PUC Goiás
Especialista em Citologia Clínica pela UFG
Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela UFG
Professora adjunta da PUC Goiás
Pesquisadora na UFG
Membro da equipe da qualidade do LACEN-SES-GO

IVI GONÇALVES SOARES SANTOS SERRA

Capítulo: Colposcopia
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO
Especialização em Colposcopia e Patologias do Trato Genital Inferior pela UFPE
Especialização em Citologia Clínica pela UFPE.
Médica do Setor de CAF do CAISM (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher) de Sergipe

JULIA MARIA GONÇALVES DIAS

Capítulo: A Importância da Infecção por HPV no Homem
Professora-Assistente da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe
Coordenadora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Sergipe
Coordenadora do Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
Mestrado em Saúde Materno-Infantil pelo Instituto Materno Infantil de Pernambuco

MARCO ANTONIO ZONTA

Capítulo: Novas Metodologias em Citologia Cervicovaginal
Mestrado em Análises Clínicas pela Universidade de Santo Amaro
Doutorado em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo
Professor Titular de Patologia e Citopatologia da Universidade de Santo Amaro, Universidade Bandeirante de São Paulo e Centro Universitário São Camilo
Diretor do Laboratório "IN CITO" – Citologia Diagnóstica Ltda

RITA GORETE DO AMARAL

Capítulo: Controle de Qualidade na Citologia Clínica

Mestre em Biologia Celular e Molecular pela USP-SP

Doutora em Ciências Médicas pela Unicamp

Professora da Faculdade de Farmácia-UFG

Coordenadora de Projetos de Pesquisa e Extensão em Parceria com as Secretarias de Saúde Municipal de Goiânia e Estadual de Goiás visando o aprimoramento e capacitação dos profissionais de saúde da Rede Básica e Estratégia da Saúde da Família na prevenção do câncer do colo do útero e Assistência Farmacêutica

APRESENTAÇÃO

O uso da citologia como rotina clínica tornou-se peça fundamental na detecção precoce das lesões, infecções, avaliação pós-cirúrgica e acompanhamento terapêutico. Esta metodologia ganhou notoriedade por ser rápida, ter baixo custo e, em alguns casos, poder evitar a biópsia.

A citologia do trato genital feminino privilegia-se da indolência dos tumores do colo uterino, em sua grande maioria oriundos da infecção por HPV oncogênicos que necessitam de tempo para evoluir até a invasão, favorecendo o emprego da metodologia no rastreamento das lesões cervicais, detectando-as precocemente. Este tipo de citologia pode ser realizado periodicamente e complementado por técnicas moleculares e imunocitoquímicas.

Apesar das vantagens, a citologia cervical apresenta limitações quanto à subjetividade na interpretação; quase sempre é necessária a confirmação pela histologia; quando há suspeita de invasão, necessita-se da presença da diátese tumoral; as amostras contendo arranjos celulares podem sofrer modificações em decorrência dos processos de coleta e armazenamento, e as metástases podem confundir o diagnóstico. Todavia, a citologia é um excelente método de triagem e detecção de lesões ou doenças assintomáticas na fase insuspeita e com alto grau de sensibilidade e especificidade; a natureza da doença suspeita pode ser confirmada sem trauma, e o curso da doença ou a sua resposta à terapia podem ser monitorados de maneira simples.

Com a chegada de métodos refinados de biologia molecular e a vacina contra HPV, os programas de rastreio ao câncer de colo uterino, implementados em vários países do mundo, estão avaliando como tais metodologias deverão ser implementadas visando dispor às mulheres maior proteção contra o desenvolvimento de lesões invasivas, bem como diminuir os custos com a periodicidade dos exames. Atualmente, verifica-se que estes intervalos podem ser aumentados quando a citologia é acompanhada de técnicas moleculares, mas torna a citologia indispensável como metodologia de escolha para o rastreamento do câncer de colo uterino.

Portanto, o combate ao câncer de colo uterino depende de um programa de rastreamento bem planejado com ampla cobertura em que as mulheres possam ter acesso ao exame de Papanicolaou, e possam ser tratadas e acompanhadas criteriosamente; do contrário não adiantará a implementação de técnicas sofisticadas e onerosas.

PREFÁCIO

O nascimento de um livro é sempre motivo de comemoração. A gênese e a execução de cada conteúdo são sempre acompanhadas de muito trabalho, e o resultado, para os mais exigentes, está sempre por ser melhorado. Começa-se, mas nunca se termina, de fato, uma obra desta envergadura. Há sempre novidades de última hora: melhores fotografias, alguma ideia interessante. Com tantas variáveis, é necessário definir um objetivo claro e parar ao alcançá-lo. Novas edições existem justamente para isto: para saciar a interminável vontade de continuar a informar.

Esta missão de educador, característica de seu autor, é que norteou a construção deste livro de citologia. Não mais um como tantos outros, mas algo com clara vocação ao ensino básico do ofício de entender o significado das alterações citológicas do trato genital feminino, e colaborar para a formação daqueles que se dedicam à rotina dos programas de prevenção de câncer de colo uterino.

Esta é uma obra básica; feita para se acomodar ao lado do microscópio, ao alcance das mãos, ou para se levar aos cursos de graduação que formam profissionais que atuam na área da Saúde e que anseiam por entender as condições básicas de uma análise citológica. Aos neófitos, cuidado! A citologia infiltra-se nas mentes e nos corações! Alicia os que veem na morfologia uma arte, para além dos limites da ciência. E aos que já são experientes no ramo, aproveitem!

Adhemar Longatto-Filho

Pesquisador Científico VI,

Faculdade de Medicina da USP,

Laboratório de Investigação Médica (LIM)14.

Membro do Conselho Científico do

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do HPV (INCT-HPV).

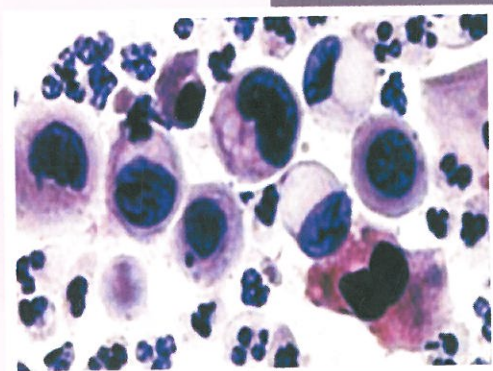
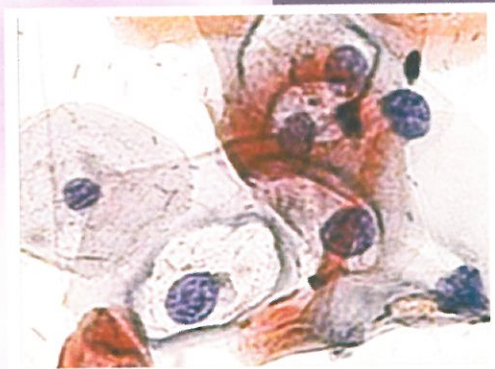
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Oncologia do

Hospital de Câncer de Barretos.

Fellow do Life and Health Sciences

Research Institute (ICVS), Health Sciences of the

University of Minho – Braga, Portugal



Citologia Clínica do Trato Genital Feminino

PEQUENO GLOSSÁRIO DE TERMOS ESSENCIAIS

Acantose: espessamento do epitélio resultante de reações hiperplasia do epitélio escamoso.

Acidofilia: afinidade por corantes ácidos, coloração em tons de vermelho a róseo (Papanicolaou).

Adenose vaginal: desenvolvimento de tecido glandular (células glandulares endocervicais ou da tuba uterina) ectópico na vagina. Observada em mulheres histerectomizadas, podendo ocorrer como uma anormalidade congênita, decorrente da exposição do feto ao dietilestilbestrol no útero.

Amenorreia: ausência de menstruação, classificada em primária: mulheres que nunca menstruaram, ou secundária: quando cessa a menstruação.

Amorfo: sem forma ou fora de forma padrão.

Anaplasia: ausência de diferenciação celular em células tumorais.

Anfofilia: sinônimo de metacromasia. Coloração acidófila e basófila em uma mesma célula-citoplasma (Papanicolaou).

Anisocariose: variação no tamanho nuclear.

Anisocitose: variação no tamanho celular.

Apoptose: morte celular programada de origem fisiológica.

Atipia: alterações na morfologia celular normal.

Atrofia: ausência de amadurecimento epitelial.

Bacilos de Döderlein: bactéria do tipo bacilo pertencente à flora vaginal normal, também conhecida por lactobacilos.

Basofilia: afinidade por corantes básicos. Coloração em tons de púrpura a azul.

Binucleação: presença de dois núcleos em uma mesma célula.

Blue blobs: células basofílicas do tipo parabasais degeneradas, redondas e núcleos picnóticos, observadas na atrofia (Papanicolaou).

Cariólise: alteração degenerativa, caracterizada por homogeneização da cromatina com lise subsequente do núcleo.

Cariomegalia: alteração reativa, caracterizada por aumento exagerado do núcleo.

Cariopcnose (picnose): alteração degenerativa com encolhimento do núcleo, cromatina condensada, muitas vezes caracterizado por núcleo puntiforme.

Cariorrexe: alteração degenerativa, caracterizada por fragmentação da cromatina em partículas.

- Célula navicular:** variante da célula escamosa, intermediária, observada, durante a gravidez, ou fases ricas em progesterona com margens citoplasmáticas dobradas.
- Células deciduais:** células estromais presentes em ameaças de aborto, em aborto incompleto ou gravidez ectópica.
- Células gigantes multinucleadas:** são histiócitos com vários núcleos, podendo chegar a 100 ou mais.
- Células trofoblásticas:** classificadas em dois tipos: sinciotrofoblastos e citotrofoblastos.
- Ceratinização (queratinização):** células com citoplasma eosinofílico (coloração do citoplasma em laranja intenso) (Papanicolaou).
- Cianofilia:** células com citoplasma corado em tons de azul ou violeta (Papanicolaou).
- Citólise:** rompimento da membrana citoplasmática das células escamosas, intermediárias, geralmente ocasionado por bacilos de Döderlein.
- Clue cells:** células escamosas cobertas por *Gardnerella vaginalis*.
- Coilocito:** grande cavidade irregular perinuclear em células superficiais e intermediárias. Núcleos hipercromáticos, membrana irregular, citoplasma denso e eventual binucleação. Sinais indicativos de infecção pelo HPV.
- Conização:** excisão cirúrgica de um cone incompleto de tecido do colo uterino.
- Corpos de psamoma:** calcificação laminada em tumores papilares ovarianos, endossalpíngiose, hiperplasia mesotelial etc.
- Cromatina:** conteúdo nuclear composto, principalmente, por histonas, proteínas não histonas e DNA. Em células na interfase pode ser uniforme ou irregular, fina ou grosseira, filamentosa ou granular, conforme a atividade nuclear. Na mitose se condensa e agrega-se, formando os cromossomos.
- Cromocentros:** resultantes da condensação regional da cromatina, diferindo do nucléolo por serem compostos, principalmente, de DNA. Variam de tamanho e número e são mais frequentes em células benignas (normais e displásicas) do que em tumores malignos.
- Diferenciação:** especialização morfofuncional da célula.
- Discariose:** termo empregado por Papanicolaou para designar alterações nucleares associadas às displasias.
- Disceratócito:** células superficiais eosinofílicas, frequentemente, observadas nas infecções por HPV, dispostas em agrupamentos tridimensionais com núcleos picnóticos.
- Disceratose:** ceratinização celular abaixo da camada granular; prematura.
- Disgenesia:** estruturas de desenvolvimento normal, porém histológica e anatomicamente anormais.
- Displasia:** alterações intraepiteliais escamosas, não carcinomatosas.
- DST:** doença sexualmente transmissível.
- Ectopia:** corresponde à inversão do epitélio colunar sobre a ectocérvice, quando a fina camada de células glandulares endocervicais se estende além do canal endocervical.
- Endometriose:** presença de tecido endometrial ectópico no colo uterino. Pode aparecer depois da biópsia e procedimentos cirúrgicos.
- Eosinofilia:** afinidade por corante ácido do tipo Orange, corando-se em tons de laranja (Papanicolaou).
- Erosão:** destruição localizada ou parcial do epitélio.
- Escamas anucleadas:** também conhecida como células fantasmas, citoplasma poligonal eosinofílico. Ausência de núcleos, mas com a cavidade da antiga ocupação nuclear.
- Eucromatina:** regiões nucleares (cromatina) pouco coradas.
- Exodus:** histiócitos, epitélio endometrial, agrupamento estromal, representando um esfregaço menstrual (comum entre 6-10 dia do ciclo menstrual).
- Fagocitose:** presença de partículas, fragmentos ou células em outra célula.

- Halo perinuclear:** vacúolo ao redor do núcleo, com margens regulares observadas, por exemplo, em estados inflamatórios, tricomoníase.
- Hemossiderina:** resíduo do conteúdo hemático.
- Heterocromatina:** regiões do núcleo (cromatina) densamente coradas.
- Hiperceratose:** ceratinização do epitélio escamoso na cérvix uterina com o aparecimento de células superficiais ceratinizadas e escamas anucleadas (núcleo fantasma).
- Hipercromasia:** aumento da intensidade de coloração do núcleo (basofilia).
- Hiperplasia microglandular:** desenvolvida na endocérvice e decorrente de terapia hormonal, anticoncepcionais orais e gravidez.
- Hiperplasia:** aumento do número de células.
- Hipertrofia:** aumento no tamanho celular.
- Índice de maturação:** contagem relativa dos tipos de células escamosas para cada 100 células contadas em percentual.
- Menarca:** primeira menstruação.
- Menometrorragia:** combinação entre menorrágia e metrorragia.
- Menorrágia:** sangramento excessivo durante a menstruação.
- Metaplasia tubária (metaplasia de células ciliadas):** processo metaplásico da endocérvice, formado por epitélio glandular ciliado mais comum em mulheres acima de 35 anos; mimetiza neoplasia glandular, principalmente, adenocarcinoma *in situ*.
- Metaplasia:** transformação de uma célula em outro tipo de célula madura.
- Metrorragia:** sangramento excessivo entre as menstruações.
- Necrose:** morte do tecido por destruição dos componentes celulares.
- Neoplasia anaplásica (indiferenciada):** a incapacidade de diferenciação celular inviabiliza identificar a célula de origem em observações morfológicas.
- Neoplasia bem diferenciada:** os constituintes celulares são intimamente semelhantes ao tecido de origem.
- Neoplasia benigna:** quando o tumor apresenta contornos bem definidos e crescimento localizado, ou seja, com ausência de ruptura da membrana basal ou invasão de tecidos adjacentes.
- Neoplasia *in situ*:** lesão não invasiva, sem comprometimento da membrana basal e, consequentemente, invasão do estroma.
- Neoplasia maligna:** quando o tumor apresenta contornos irregulares, e as células neoplásicas crescem sobre os tecidos adjacentes, ocasionando sua destruição.
- Neoplasia pouco diferenciada:** as células tumorais apresentam uma ligeira semelhança ao tecido de origem.
- Neoplasia:** alteração permanente no padrão normal de crescimento celular, sem controle e autonomia.
- Núcleo vesicular:** cromatina uniformemente delicada e com maior precipitação próxima à membrana nuclear.
- Nucléolo:** composto principalmente de RNA, é uma estrutura intranuclear geralmente redonda ou oval e central. Podem variar em tamanho, forma, número e posição, conforme o tipo celular. Nos tumores malignos são irregulares em tamanho, localização e forma. Quando destacados indicam aumento na síntese de proteínas, e a ausência indica diminuição, o que pode ser observado no carcinoma escamoso ceratinizante.
- Orangeofilia:** afinidade pelo corante *Orange* (tons da cor laranja). O mesmo que eosinofilia (Papanicolaou).
- Paraceratose:** miniatura de célula escamosa superficial com pequeno núcleo picnótico e citoplasma eosinofílico.
- Pérola córnea (escamosa):** estrutura concêntrica de células ceratinizadas, resultantes de um aglomeração de células escamosas.

Pleomorfismo celular: variação da forma celular.

Pseudocoilocitose: halo perinuclear que pode ser resultante do glicogênio ou inflamação, mimetizando o coilócito do HPV.

Pseudoparaceratose: células escamosas imaturas com citoplasma redondo eosinofílico e núcleo picnótico, observado na terapia hormonal e efeitos da pílula.

Puberdade: substituição da mucosa vaginal atrofica em mulheres jovens para epitélio maduro. Em meninas varia dos 12 aos 15 anos.

Sarcoma: grupo heterogêneo de tumores de origem mesodérmica; são exemplos: leiomioma, rabdomiossarcoma, sarcoma estromal e tumores mesodérmicos mistos.

Sincício: arranjo celular irregular com margens celulares indefinidas.

Teste de Schiler (iodo): termo utilizado na colposcopia para procedimento à base de iodo diluído, aplicado ao epitélio cervicovaginal que evidencia o déficit de glicogênio do tecido. Teste positivo (reativo) é proporcional à quantidade de glicogênio que as células contêm.

Ulceração: destruição total de uma área do epitélio.

Vacúolos: espaços redondos, bem delimitados, intracitoplasmáticos e intranucleares.

Vaginite atrofica: atrofia com inflamação.

Vaginite: inflamação na região vaginal, decorrente de agentes químicos, físicos e de microrganismos.

Vaginose: alteração da flora vaginal, decorrente da exacerbação da *Gardnerella vaginalis*, provocando corrimento amarelo-acizentado, com odor e sem inflamação.

CAPÍTULO 2

BREVE HISTÓRICO

O histórico da citologia se relaciona com o advento da microscopia. Antes, esse universo escondia “segredos” necessários ao esclarecimento das patologias que acometiam os organismos vivos, principalmente os mais complexos, como o homem.

Cita-se que desde a Grécia antiga, aproximadamente 721 a 705 anos a.C. já se utilizavam “lentes” para aumentar a capacidade de visão e, por isso, atribui-se a essa época o início da “microscopia”. O nome “microscópio” foi originalmente implantado por membros da “Academia de Lince”, uma sociedade científica pertencente a Galileu. Na verdade, o que poderíamos chamar inicialmente de microscópio composto (duas lentes em um tubo, uma biconcava, voltada para a observação ocular, e outra biconvexa, voltada para o objeto) seria uma adaptação do microscópio de Galileu que foi desenvolvido e comercializado por Hans e Zacarias Janssen (1590), em Middleburg, Holanda. A partir daí o microscópio foi ganhando definição óptica, sistema de iluminação e engrenagens que dotavam o aparelho de firmeza, amplitude e melhor definição para as análises microscópicas.

De forma bem resumida, segue a cronologia de alguns fatos importantes nas citologias geral e clínica.

Marcello Malpighi (1628-1694): considerado por suas observações como o fundador da anatomia microscópica e da histologia. Foi o descobridor do sistema capilar sanguíneo.

Robert Hooke (1635-1703): introduziu o termo *cell* (célula) em sua obra, denominada “Micrografia”. Inventor do microscópio composto (lentes múltiplas).

Antoine von Leeuwenhoek (1632-1723): contribuiu com o melhoramento do microscópio (combinação de lentes para atingir o aumento de 275 vezes) e da biologia celular, onde descreveu a estrutura celular dos vegetais, chamando as células de “glóbulos”. Foi o primeiro a descrever fibras musculares, bactérias, protozoários e o fluxo de sangue nos capilares sanguíneos dos peixes.

Felipe Fontana (1780): descreveu a existência do núcleo nas células.

Robert Brown (1773-1858): fez a primeira descrição do núcleo de células vegetais (orquídeas).

Max Schultze (1861): definiu a célula como um protoplasma dotado de propriedades da vida onde se encontra o núcleo.

Alfred François Donné (1801-1878): em 1837, publicou “Nature of Mucus”, em que descreve, primeiramente, o *Trichomonas vaginalis* nas secreções vaginais. Foi o promotor da microscopia médica na França, ensinou a muitos discípulos por toda a Europa. Seu trabalho culminou com seu atlas (vários tipos de células, inclusive vaginais). Também foi o inventor do microscópio fotoelétrico.

Johannes Peter Müller (1801-1858): fisiologista alemão, considerado o verdadeiro iniciador da citologia clínica em 1838; publicou em Berlim (Alemanha) sua monografia intitulada “On the nature and structural characteristics of cancer and those morbid growths which may be confounded with it”. Uma análise sistemática das características microscópicas benignas e malignas dos tumores humanos, afirmando que as células estavam livres, separadas umas das outras. Também diferenciou os carcinomas dos sarcomas.

Félix Archimède Pouchet (1800-1872): foi o primeiro a fazer o estudo microscópico da secreção vaginal em diferentes fases do ciclo menstrual. Entretanto, não correlacionou o predomínio das células escamosas intermediárias e superficiais de acordo com o ciclo menstrual, porém, este foi o primeiro passo para a implantação da citologia hormonal.

Matthias Jakob Schleiden (1804-1881): publicou, em 1849, “Principles of Scientific Botany”. Juntamente com Theodor Schwann, fundaram a “teoria celular”, ou seja, a célula como a unidade fundamental de todos os seres vivos.

Theodor Schwann (1810-1882): em 1839, publicou sua monografia extrapolando os conceitos de Schleiden, sobre os tecidos animais, em sua monografia: “Microscopical Researcher into the Accordance in the Structure and Growth of Animal and Plants”.

Friedrich Gustav Jakob Henle (1809-1885): contribuiu com a concepção celular do organismo e descreveu, minuciosamente, vários achados anatomopatológicos. Descobridor da alça e dos túbulos de Henle (rins).

Julius Vogel: em 1843, Gottingen foi o primeiro a fazer diagnósticos que, 100 anos depois, seriam conhecidos como citologia exfoliativa. Dois deles foram de grande relevância: um abscesso do pescoço (provavelmente um carcinoma escamoso de uma cavidade oral-mandibular), outro de um tumor ulcerado de mama (lesão inflamatória benigna).

Gottfried Gluge (1812-1898): em 1843, desenvolveu um atlas denominado “Atlas of Pathological Histology”, descrevendo as células de um câncer de útero.

Bennet: em 1849, foi o primeiro a analisar e descrever uma amostra de líquido ascítico de uma mulher com câncer de ovário.

Rudolph Ludwig Karl Virchow (1821-1902): em 1855, influenciado pelos trabalhos de Johannes Müller, desenvolveu o conceito “Cellular Pathology” – Sua crença: *Omnis cellula e cellula*, ou seja, todas as células são derivadas de outras células, e as doenças são, essencialmente, doenças das células. É considerado pai da patologia moderna. Virchow, juntamente com Reinhardt, fundou em Berlim (1847) os Arquivos de Patologia, Fisiologia e Medicina Clínica. Foi discípulo de Müller e declarou que seu mérito foi demonstrar que os tumores malignos estavam relacionados fisiologicamente entre si.

Lambl: em 1856, detectou células do câncer de bexiga em uma amostra de urina.

Karl Thiersch (1822-1895): em 1865, propôs que carcinomas da pele fossem derivações epiteliais. Demonstrou as origens epiteliais do câncer, que o colocou em oposição à doutrina de Rudolf Virchow, que acreditava ser este carcinoma proveniente do tecido conectivo.

Richardson: em 1871, suspeitou, clinicamente, de carcinoma cervical e recomendou uma avaliação citológica (Estados Unidos).

1880: época da introdução do diagnóstico por meio de tecidos (biópsias), melhorias nos processos de fixação e a criação do micrótomo para o recorte das peças anatômicas incluídas em parafina.

Karl Friedlander (1847-1887): em 1882, identificou a bactéria *Klebsiella pneumoniae* em pulmões de cadáveres que morreram de pneumonia. Em 1886, recomendou utilizar pequenos pedaços de tecidos para análise em caso de dúvidas, o que hoje se conhece por biópsia.

Bahrenberg: em 1896, introduz a técnica denominada *block cell* para a análise citológica de líquidos.

Shottlander e Kermauner: em 1912, foram os primeiros a descrever as anomalias epiteliais não invasoras, adjacentes ao carcinoma de células escamosas do colo uterino.

James Ewing: em 1920, foi um dos fundadores da American School of Pathology of Neoplastic Disease. Ele achava que a biópsia poderia contribuir para a disseminação do câncer e desencorajou seu uso indiscriminado. Entretanto, um jovem cirurgião, chamado Hayes Martin, juntamente com outro, Edward, desenvolveram e aperfeiçoaram a técnica citológica por aspiração de tumores.

Hans Hinselmann: em 1925, na Alemanha, inventou o colposcópio, e Schiller, em 1933, a prova do lugol para o exame do colo uterino.

Aurel Babes (1886-1961): patologista romeno que publicou muitos artigos e livros nas línguas romena e francesa, entre eles *The pathogenesis of pellagra*, *Textbook of Pathology* juntamente com Victor Babes; *Anatomia Patologica Generala* (1929); coautor de *Endocrinologia Galndelor Salivare* (1957); *The importance of the ovaries in cancer of the uterine cervix* (1934). Em 23 de janeiro de 1927, introduziu a ideia do diagnóstico do câncer cervical pelo esfregaço vaginal para a Sociedade Romena de Ginecologia, em Bucareste. Publicou seu trabalho em 11 de abril de 1928, no jornal francês *Presse Médicale*, sob o título *Diagnostic du Cancer du Col Utérin par les Frotis*, onde analisou 20 biópsias de casos de carcinoma escamoso invasivo de cérvix corado por Giemsa. Em razão da demora da tradução para o inglês, realizada pelo Dr. L.E. Douglass, 30 anos depois, seu reconhecimento junto à comunidade científica foi prejudicado. Seu trabalho enfatizava o conceito de pré-invasão e carcinoma invasivo; pela primeira vez foram descritos os critérios citológicos de malignidade em detalhes; graus de anormalidades nas lesões benignas, concluindo que anormalidades celulares do câncer podem ser detectadas em biópsias, bem como em esfregaços vaginais (Fig. 2-1).

Odorico Viana: em 1928, contribuiu com a citologia, descrevendo seus achados, utilizando os métodos publicados por Aurel Babes em um pequeno grupo de pacientes.

Broders A.C.: em 1932, foi quem primeiro sugeriu o uso do termo carcinoma *in situ*, que representava a condição em que as células malignas e suas descendentes encontram-se no local ocupado pelas suas ancestrais, antes que estas sofressem transformação maligna, e não migraram além da membrana basal.

George Nicolas Papanicolaou (1883-1962): nasceu em uma pequena cidade litorânea da Grécia, Kimi, ilha de Evia. Sua família era formada por três irmãos, sendo ele o mais jovem. Seu pai chegou, inclusive, a ser prefeito de Kimi (Fig. 2-2).

Completoou seus estudos escolares na cidade de Atenas e cursou Medicina na Universidade de Atenas, graduando-se em 1904. Posteriormente resolveu imigrar para a Alemanha, onde conseguiu um trabalho como gerente de um Zoológico, aproveitando, também, para fazer seu doutorado pela Universidade de Munique (Instituto Herting de Biologia Experimental), em 1919.

Voltou à Grécia para servir no corpo médico do exército na Guerra, e nessa época, entre 1912 e 1913, imigrou, juntamente com a esposa, para os Estados Uni-

Fig. 2-1. Aurel Babes
(Fonte: Tasca, et al., 2002).



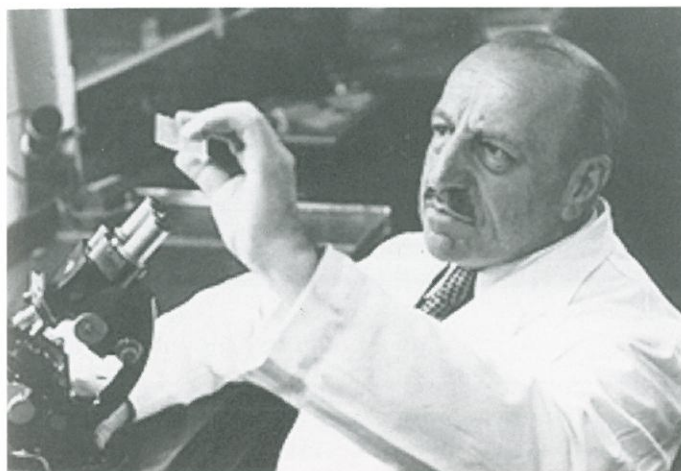
dos, onde obteve uma posição de Biologista-pesquisador do Departamento de Anatomia da Universidade de Cornell, Nova York (Fig. 2-3).

Papanicolaou estudou exaustivamente o ciclo menstrual, porém, em meio ao estudo, recebeu mulheres com câncer cervical e começou a acumular exemplos de células cancerosas dos esfregaços vaginais que, posteriormente, serviriam de estudo para publicação: *New Cancer Diagnosis*, apresentado no *Third Race Betterment Conference in Battle Creek, Michigan*, em janeiro de 1928; método semelhante ao do Dr. Aurel Babes.



Fig. 2-2. Casa onde morou
Dr. George N. Papanicolaou –
Kimi, 13 de maio de 1883.

Fig. 2-3. Dr. George Nicolas Papanicolaou (1883-1962).



Mesmo sem causar impacto em Battle Creek, Papanicolaou continuou trabalhando e influenciando pesquisadores, como Joseph Hinsey que, em 1930, guiado pelos estudos de Papanicolaou sobre diagnósticos de câncer do colo do útero pelo esfregaço vaginal, em colaboração com o ginecologista Herbert F. Traut (1894-1963), apresentou duas publicações, iniciando, então, a era da citopatologia moderna: Em 1941, *The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus* e, em 1943, a monografia, *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*, com excelentes desenhos coloridos de células esfoliadas e tecidos (Fig. 2-4).

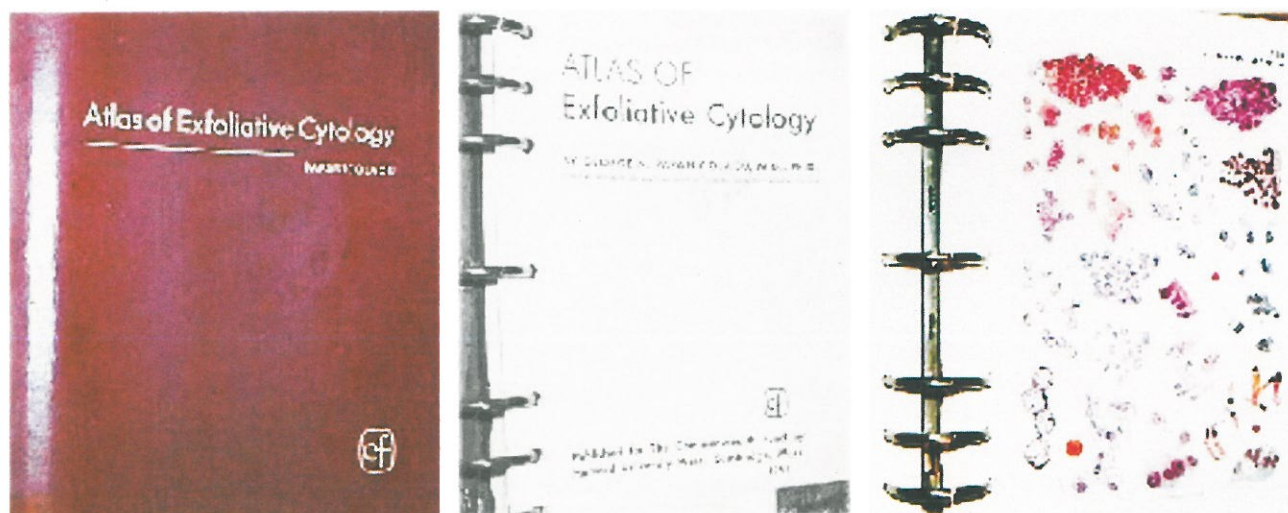


Fig. 2-4. Atlas do Dr. George Nicolas Papanicolaou (1883-1962).

Joe V. Meigs: em 1945, confirma aos ginecologistas americanos o método citológico no diagnóstico de câncer cervical, incluindo a fase *in situ*, como uma ferramenta de suma importância. Meigs, auxiliado por uma zoóloga treinada com técnicas médicas, estabeleceu o laboratório de citopatologia no Hospital Geral de Massachussettes. Publicou um livro de morfologia de células cancerígenas esfoliadas: *The cytologic Diagnosis of Cancer*, mostrando, inclusive, efeitos da radiação.

Mestwerdt G.: em 1946, introduz o termo microcarcinoma.

J. Ernest Ayre: ginecologista canadense de Montreal, em 1947, implantou o uso da espátula de madeira, de sua criação, para a obtenção de amostras do colo uterino, bem como descreveu alterações que, posteriormente, foram relacionadas com o HPV.

Lebert: patologista suíço, contemporâneo de Alfred François Donné e Pouchet (1813-1878), em 1945, publicou seu extraordinário atlas com figuras, desenhos coloridos de espécies patológicas diversas e *imprints* de um carcinoma cervical.

James W. Reagan (1918-1987): em 1953, com colaboradores da *Case Western Reserve University*, Cleveland-Ohio, consolidou o método aplicando as técnicas laboratoriais e demonstrando sua acuracidade, e suas bases foram aceitas pelos patologistas. Em 1958, criou o termo displasia.

Leopold G. Koss: em 1956, criou o termo “coilocito” e produziu duas publicações que foram fundamentais para consolidação da citologia: ensaio na *Acta Cytologica* – 1957 e 4 anos depois, em 1961, *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*.

Zuher M. Naib: em 1961, descreveu células com inclusões intranucleares, que posteriormente seriam conhecidas como de origem do herpes-vírus tipo II.

Richart: em 1967, nos Estados Unidos, criou a terminologia “neoplasia intraepitelial cervical – NIC”, como uma continuidade da doença pré-invasiva.

Alexander Meisels: médico emérito da Universidade Laval do Quebec, Canadá, publicou, em 1976, um artigo evidenciando a presença de um grande halo perinuclear em células escamosas e núcleos atípicos, como sendo um efeito citopático do HPV.

Harald zur Hausen: médico alemão, prêmio Nobel de fisiologia e medicina de 2008, entre 1983 e 1984, descobriu que o HPV-16 e 18 estavam presentes no câncer do colo do útero, possibilitando o desenvolvimento de metodologias de detecção específica para o DNA do HPV. Também descreveu que alguns tipos de HPV causam o câncer de colo do útero, desencadeando a busca pelas vacinas.

Em 1988, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, em Bethesda, patrocinou um encontro de especialistas em ginecologia, patologia e citologia ginecológica para promoção de uma terminologia diagnóstica uniformizada para citologia cervicovaginal, denominada “Sistema Bethesda”, criando a denominação “Lesão Escamosa Intraepitelial” (LEI), diferenciando-se em alto e baixo graus. Posteriormente, em 1991 e 2001, são realizadas reuniões para avaliar o impacto na prática clínica e promoção das modificações, por exemplo, adequação da amostra, categorização geral e alguns diagnósticos descritivos.

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS ANATÔMICAS E CITOLÓGICAS DO TRATO GENITAL FEMININO

O trato genital feminino é composto por vulva, vagina, útero (cérvice e corpo), duas tubas e ovários (direito e esquerdo), e os tecidos que o compõem são do tipo epitelial, escamoso, estratificado, ceratinizado ou não e glandular (Fig. 3-1).

■ **VULVA** É a porção mais externa do trato genital feminino. Composta pelo monte de vênus, grande e pequenos lábios, clitóris, hímen. Em cada lado do vestíbulo encontram-se as glândulas de Bartholin.

Na mulher na pós-puberdade, os grandes lábios são cobertos por pelos pubianos. Mais internamente, outra prega cutâneo-mucosa envolve a abertura da vagina – os pequenos lábios – que protegem a abertura da uretra e da vagina (Fig. 3-2).

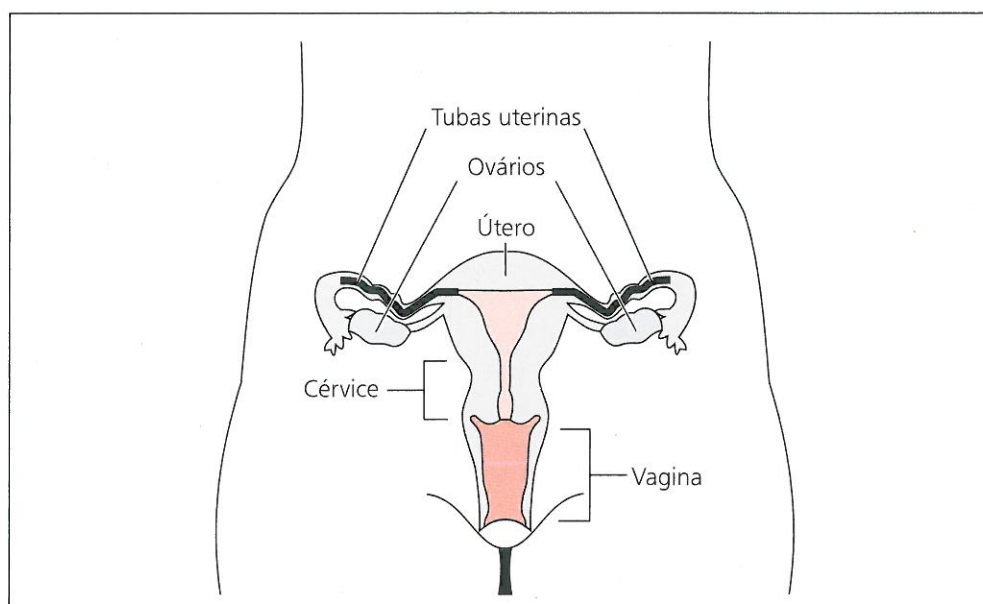


Fig. 3-1. Aparelho reprodutor feminino. (Fonte: Wikipédia. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Trato_genital_feminino. Acesso em maio de 2011.)

Fig. 3-2. Vulva. (Fonte: Wikipédia – <http://pt.wikipedia.org/wiki/Vulva>, acesso em maio de 2011.)



O hímen é formado por uma membrana que separa o vestibulo da vagina nas virgens. O clitóris, formado por tecido esponjoso erétil, e o meato uretral estão localizados acima do vestibulo.

■ VAGINA

Consiste em canal fibromuscular que se estende da abertura vaginal à cérvix, localizada posteriormente à bexiga e anterior ao reto. No vestibulo da vagina encontram-se dois orifícios: urinário (uretra) e orifício genital (vagina). Na parte interna da vagina, a porção inicial do útero (cérvix) e uma região pericervical, denominada fôrnice da vagina, constituem os fôrlices vaginais anterior, posterior e lateral, que são de diferentes profundidades. A parede vaginal não apresenta glândula, sendo formada por três camadas: adventícia, muscular e mucosa.

Formada pelo epitélio escamoso estratificado não ceratinizado, a mucosa vaginal pode conter uma pequena quantidade de cerato-hialina, porém não ocorre ceratinização intensa com transformação das células em placas de ceratina. Sua superfície interna é lubrificada por muco e transudato que atravessa diretamente a mucosa.

O pH vaginal se mantém em razão da atividade dos lactobacilos (bacilos de Döderlein), bactérias comensais que consomem glicogênio existente no citoplasma das células escamosas intermediárias e, por sua vez, produzem ácido lático acidificando levemente o pH vaginal, contribuindo como uma barreira de proteção contra alguns microrganismos patogênicos, por exemplo, os bacilos Gram-negativos (*Echirichia coli*, *Klebsiela* etc.).

O pH vaginal varia em função da idade. Em recém-nascidas e durante a idade fértil é ácido (pH 4,5-5,5), enquanto na adolescência e após a menopausa é levemente alcalino. A manutenção do meio considerado normal na vagina depende dos níveis de estrógenos, pH ácido e da presença de lactobacilos.

O epitélio escamoso da cérvice e da vagina é dividido em quatro camadas:

1. Camada basal: composta de uma ou duas camadas de células arredondadas e localizada sobre a lâmina basal, onde é possível observar mitoses. Essa região é responsável pela reposição celular do epitélio e o faz em, aproximadamente, 4 dias.
2. Camada parabasal: constituída por 3 a 4 camadas de células escamosas redondas, com maior tamanho que a célula basal e núcleo menor e com raras mitoses (Fig. 3-12).
3. Camada intermediária: composta de células em estágios de maturação no sentido da superfície com tendência ao formato poligonal, núcleos redondos, cromatina granular e citoplasma basofílico, mas pode corar-se em amarelo por Papanicolaou em razão da presença de glicogênio. A transição das células parabasais para intermediárias pode fornecer variações quanto ao formato do citoplasma (de redondo a poligonal) e de núcleo (tamanho e cromatina). Ver Figuras 3-9 a 3-11.
4. Camada superficial: consiste em 6 a 8 camadas de células escamosas superficiais grandes poligonais, eosinofílicas, com núcleo picnótico e grânulos cerato-hialinos. Passível de ceratinização (Fig. 3-8).

■ TUBAS UTERINAS

São dois canais que ligam os ovários ao útero, conhecidos, também, como “Trompas de Falópio” por ocasião do seu descobridor, Gabriele Fallopio, um anatomista do século XVI.

As tubas uterinas podem medir, aproximadamente, de 7 a 14 cm de comprimento e 5 mm de diâmetro e apresentam uma porção intramural (dentro dos muros do músculo do útero), uma parte estreitada, o istmo, uma ampola e um infundíbulo em formato de franja, que são as fímbrias. As paredes das tubas uterinas são compostas por células glandulares secretoras ou ciliadas que impulsionam o óvulo vindo do ovário em direção ao útero. As células ciliadas desenvolvem um movimento no mesmo sentido para liberação de muco e proteção da tuba, as células secretoras produzem uma secreção que capacita o espermatozoide.

■ OVÁRIOS

Medindo, aproximadamente, $4 \times 2 \times 1$ cm cada, os ovários são as glândulas sexuais femininas em formas oval e aplanada, lembrando uma amêndoa. Apresentam uma região medular rica em vasos e a cortical, onde se localizam os folículos. Sua região medular contém numerosos vasos sanguíneos e regular quantidade de tecido conectivo frouxo e a cortical, onde predominam os folículos ovarianos, contendo os ovócitos.

Os hormônios LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículoestimulante) atuam sobre o ovócito, proporcionando a ovulação. Os ovários produzem hormônios dos tipos estrógeno e progesterona.

Útero

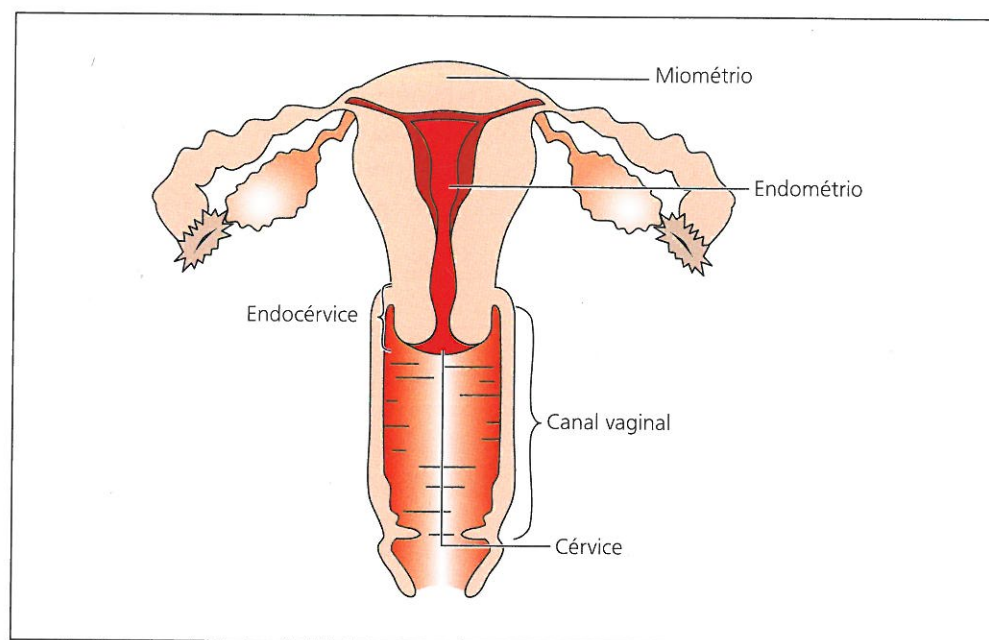
Com dimensões aproximadas entre 3 a 5 cm de comprimento por 2,5 cm de diâmetro, o útero é dividido, esquematicamente, em corpo, cérvice e endocérvice (Fig. 3-3).

De dentro para fora encontra-se o endométrio, recobrindo a cavidade uterina e constituído de células glandulares ciliadas e secretoras que formam o epitélio colunar simples (Fig. 3-4). Em seguida, o estroma e a camada muscular espessa de músculo liso, denominada miométrio. Envolvendo o miométrio encontra-se a camada externa delgada serosa, composta de mesotélio e tecido conectivo, denominada serosa.

Durante o ciclo menstrual o útero responde aos estímulos hormonais, na primeira fase (estrogênica), preparando-se para receber o óvulo fertilizado, do contrário, quando na ausência de fecundação, o epitélio descama, sangra e é desprezado na menstruação.

O colo uterino (ectocérvice) é composto de epitélio escamoso estratificado não ceratinizado (Fig. 3-5), que encontra o epitélio glandular (uma camada de células glan-

Fig. 3-3. Vagina, útero, tubas e ovários.



dules altas mucossecretoras) vindo da endocérvice (canal endocervical), esse encontro dos epitélios é denominado junção escamocolunar (JEC) (Fig. 3-6). A JEC pode variar conforme a idade, em adolescentes e adultos jovens, e em algumas condições o epitélio endocervical é observado na superfície da ectocérvice (ectópia). Na menopausa posiciona-se dentro do canal cervical.

A abertura do tecido glandular sob o epitélio metaplásico escamoso que recobre as criptas das glândulas endocervicais pode obstruí-lo, acumulando mucina e ocasionando o surgimento dos cistos de Naboth (glândulas mucosas), visualizados ao exame ginecológico por uma dilatação cística esbranquiçada (Capítulo 12). Essas estruturas podem aparecer isoladamente ou em grupo e são mais frequentes em mulheres na idade reprodutiva, destacadamente nas múltiparas.

A região compreendida entre a JEC original e funcional é denominada Zona de Transformação (ZT), mais bem visualizada pela colposcopia, aparece como uma área

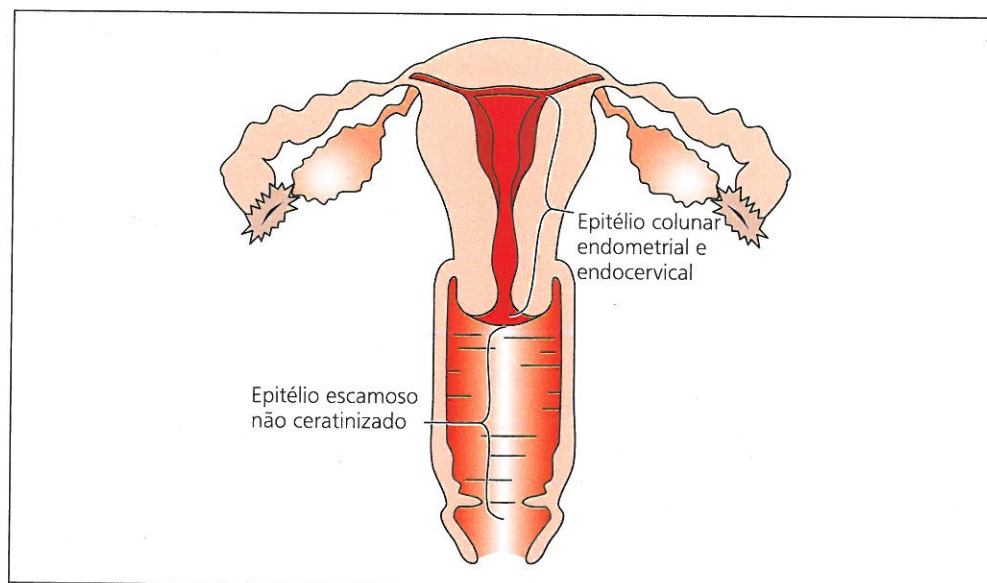
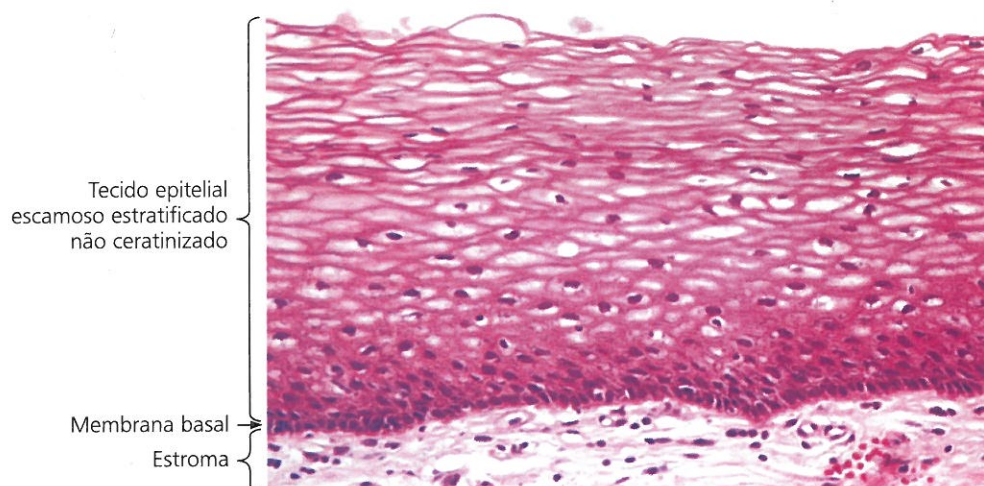


Fig. 3-4. Localização dos epitélios de revestimento: colunar e escamoso.

Fig. 3-5. Corte histológico – ectocérvice normal (HE).



que vai do canal endocervical até os orifícios glandulares e os cistos de Naboth, mais distantes. A ZT é revestida por epitélio escamoso metaplásico, região que, epidemiologicamente, encontra-se a grande maioria das lesões precursoras do câncer cervical.

Citologia do trato genital feminino

É composta por:

Células escamosas superficiais

São as maiores células normais encontradas em esfregaços cervicais (Figs. 3-7 e 3-8). Estão localizadas na camada mais superficial do epitélio vaginal e representa o último estágio de maturação (Quadro 3-1). São predominantes na pré-ovulação e na ovulação, em terapias estrogênicas e tumores ovarianos funcionantes. Na porção mais externa da camada epitelial escamosa encontram-se células anucleadas (células fantasmas) com formato de célula escamosa superficial, porém com ausência nuclear. Normalmente são raras e se mostram bem preservadas.

Células escamosas intermediárias

Constituem uma multicamada epitelial escamosa mais espessa. Sua presença é comum nos esfregaços cervicovaginais, principalmente em resposta ao estímulo adrenocortical e progestagênico (fase pós-ovulatória, gravidez ou na menopausa). Suas características estão sumarizadas no Quadro 3-1 e representadas nas Figuras 3-9 e 3-10.

Também é possível observar, na coloração por Papanicolaou, uma tonalidade amarelada na região mais central do citoplasma, que é um indicativo de concentração de glicogênio, um polímero de glicose que serve de suporte alimentar aos bacilos de Döderlein (lactobacilos) que, ao consumirem, provocam a citólise, marcada por núcleos desnudos e fragmentos de citoplasma (Fig. 3-11).

Células escamosas da camada profunda: basais e parabasais

A presença de células profundas em esfregaços cervicovaginais de mulheres normais é rara, exceto nos casos de atrofia ou condições anormais.

As células basais são responsáveis pela renovação contínua das células epiteliais. São as mais profundas células da camada epitelial estratificada com efetiva atividade mitótica. Suas características estão representadas no Quadro 3-1.

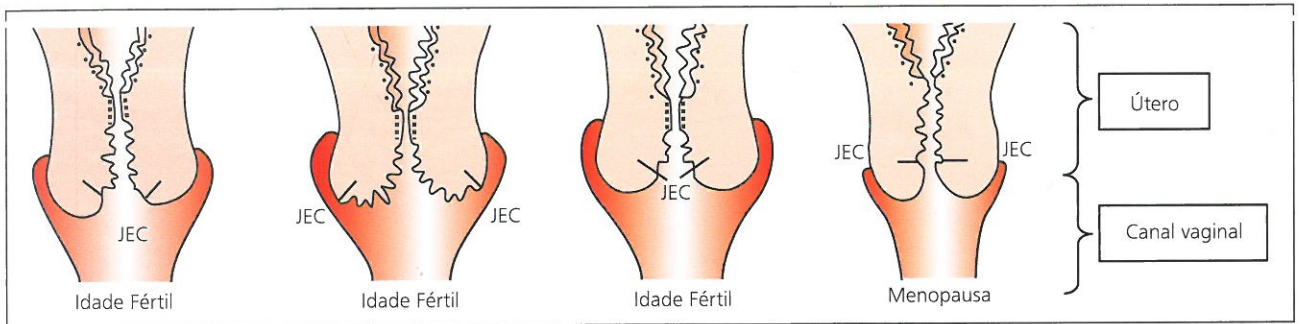


Fig. 3-6. Esquema demonstrativo do posicionamento da junção escamocolunar (JEC) conforme a faixa etária.

Fig. 3-7. Células escamosas superficiais. Citoplasmas eosinofílicos e núcleos picnóticos (Papanicolaou).

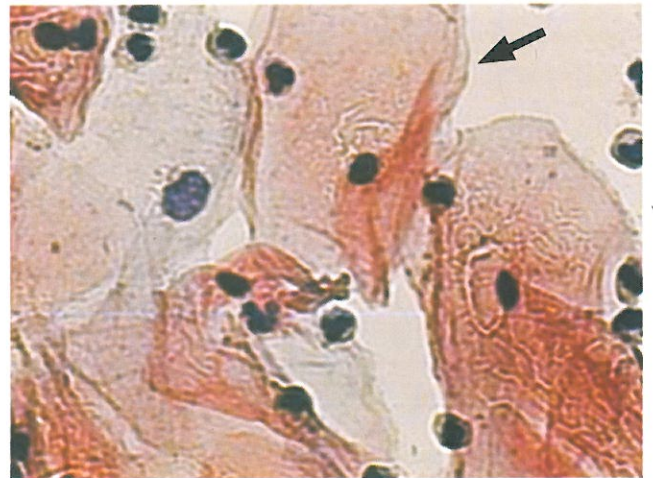
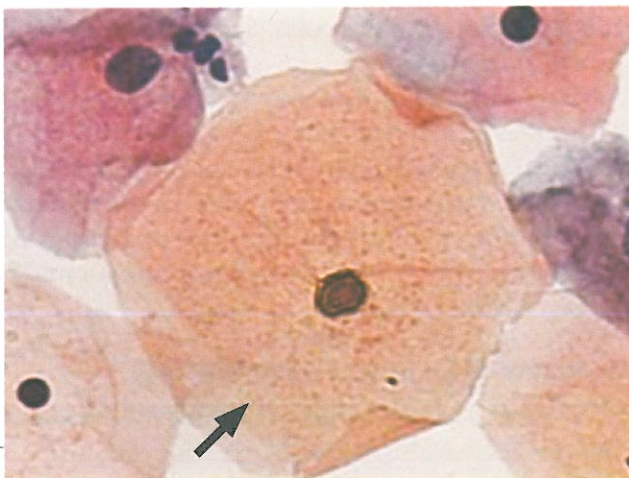
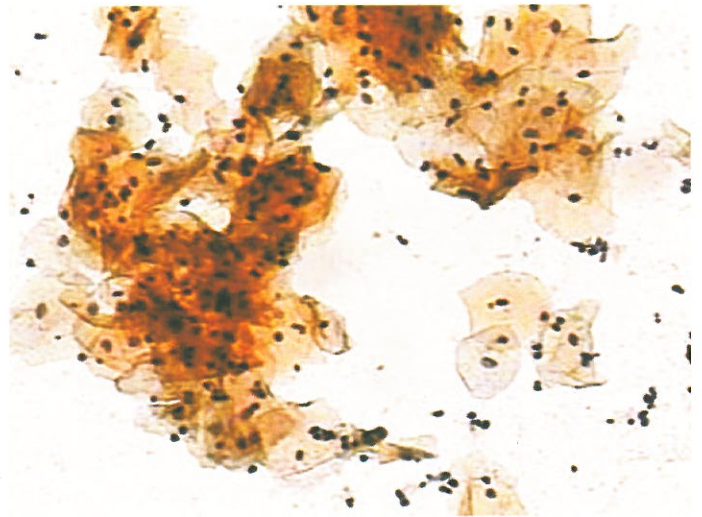


Fig. 3-8. Célula escamosa superficial. Citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico (setas) (Papanicolaou).



Fig. 3-9. Célula escamosa intermediária (*setas*). Citoplasma basofílico e núcleo com precipitação equatorial (*seta pontilhada*) (Papanicolaou).

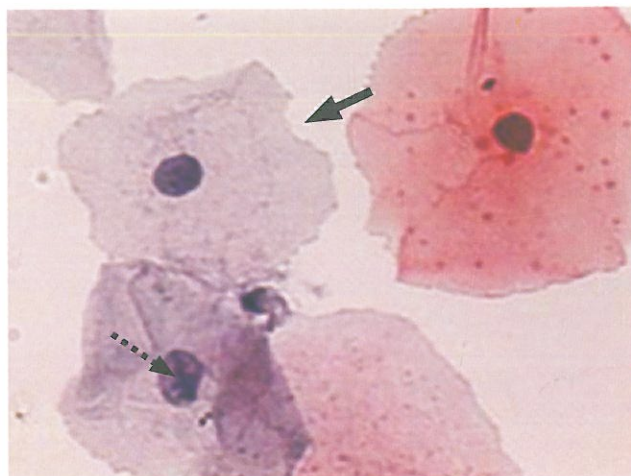


Fig. 3-10. Células escamosas intermediárias (Papanicolaou).

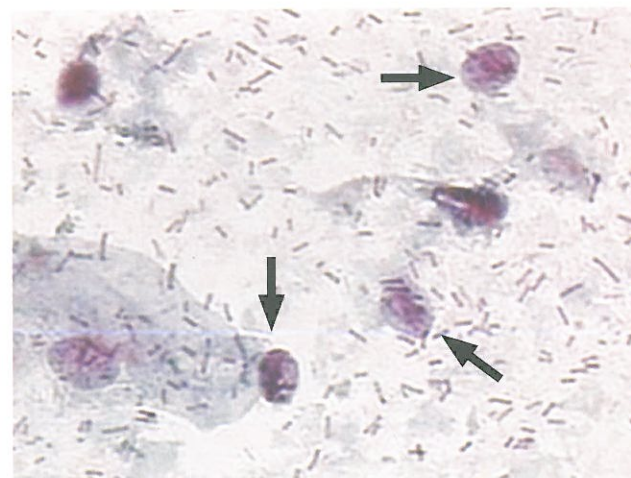
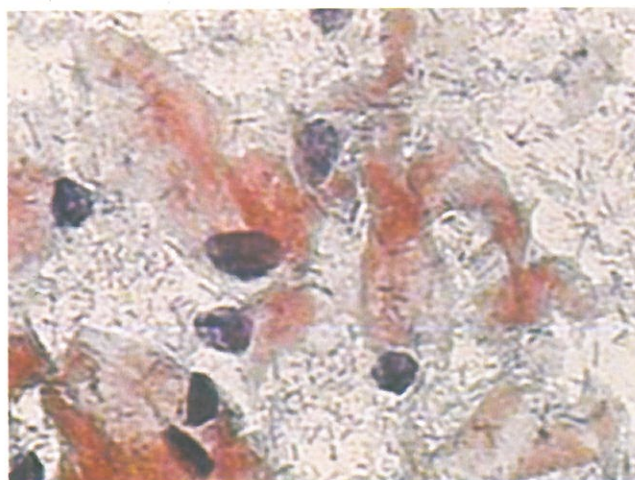
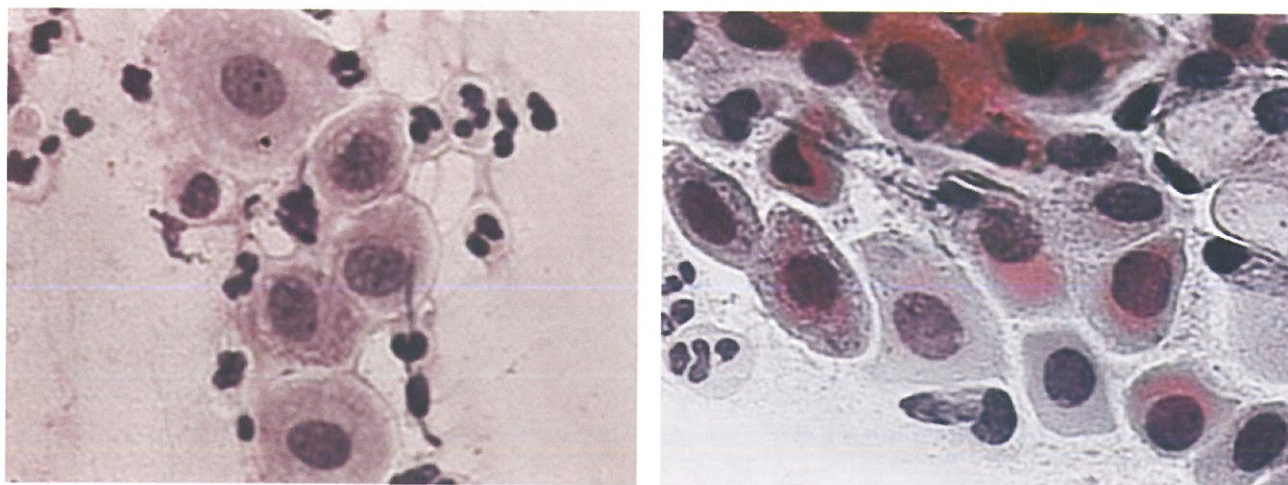


Fig. 3-11. Citólise com numerosos lactobacilos lisando células escamosas intermediárias. Presença de núcleos desnudos oriundos da citólise (*setas*) (Papanicolaou).

QUADRO 3-1 Principais características das células escamosas em esfregaços citológicos por Papanicolaou

Células Escamosas	Basal	Parabasal	Intermediária	Superficial
Células	Monocamada em 90%	Isoladas em 60%	Isoladas em 80%	Isoladas em 80%
Forma	Redonda	Redonda ou oval	De oval a poligonal, conforme a maturação	Exclusivamente poligonal
Tamanho	8-10 μ	15-25 μ	30-60 μ	40-60 μ
Área do citoplasma em μm^2	100	300	1.500	1.500
Citoplasma	Escasso. Denso, basofílico e opaco	Moderado. Denso, basofílico e opaco	Abundante. Basofílico e translúcido com dobras	Abundante. Cianofílico ou eosinofílico, translúcido e com margens nítidas
Citoplasma vacuolização	Não	Ocasional	Ocasional	Não
Núcleo	Vesicular, redondo	Vesicular, redondo ou oval	Vesicular, redondo ou oval	Picnótico
Área do núcleo em μm^2	40	50	35	20
Tamanho do núcleo	7-9 μ	< 10 μ	8-10 μ	5-7 μ
Multinucleação	Raro	Pouco	Pouco	Raro
Nucléolo	Não	Ocasionalmente e proeminente	Pequeno	Não
Cromatina	Grosseira	Granular fina	Granular fina. Pode apresentar uma precipitação equatorial	Picnótica
Mitose	Presente	Eventuais	Ausente	Ausente
Grânulos cerato-hialinos	Ausente	Ausente	Eventuais	Frequentes
Relação núcleo/citoplasma	8:10	5:10	2:10	1:10

As células parabasais são maiores que as células basais e com rara atividade mitótica. É comum sua presença na falta de maturação do epitélio em mulheres na pós-menopausa, nas deficiências de estrogênio, na lactação, na pré-puberdade e pós-tratamento com radiação (Quadro 3-1, Fig. 3-12).

**Fig. 3-12.** Células da camada profunda: células basais e parabasais (Papanicolaou).

Para avaliar a maturidade celular, além da forma considera-se, também, a densidade citoplasmática, isto é, quanto maior sua densidade, mais jovem será a célula, em condições normais. Outra característica é a afinidade tintorial; a basofilia em esfregaços normais está associada a células mais jovens, enquanto a eosinofilia correlaciona-se com células maduras, como as células escamosas superficiais.

Células glandulares endocervicais

Exceto na menstruação, são as células glandulares mais frequentes nos esfregaços cervicovaginais, principalmente quando a coleta é realizada com escova endocervical (*cyto-brush*). Formam o epitélio cilíndrico endocervical (endocérvice) e se classificam em células ciliadas e secretórias ou produtoras de muco (mucíparas) (Fig. 3-13).

A consistência e a quantidade do muco secretado variam conforme a fase hormonal: espesso durante a maioria do ciclo menstrual, e mais fino na ovulação, permitindo melhor acesso ao espermatozoide. Durante a gravidez a secreção aumenta, bem como em algumas inflamações e irritações. Na atrofia o muco diminui consideravelmente, tornando-se espesso e escasso.

As células glandulares podem ser visualizadas em esfregaços citológicos cervicais, em arranjos de forma paliçada ou em “favo de mel” (Fig. 3-14 – características no Quadro 3-2).

Células glandulares endometriais e estromais

Incomuns em esfregaços cervicovaginais normais, exceto no período menstrual ou logo após (primeiros 12 dias do ciclo menstrual). Quando presente em mulheres menopáusicas ou acima de 40 anos de idade, deve ser informado em razão do risco patológico.

São condições favoráveis ao seu aparecimento: uso do DIU, terapia hormonal, período menstrual, gravidez, pós-parto, sangramentos disfuncionais, endometrite crônica, endometriose, endocervicite crônica e aguda, recente procedimento endometrial, pólio endometrial, leiomioma submucoso, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial.

Estas células variam com a fase do ciclo menstrual e o nível de preservação. Se bem preservadas, aparecem agrupadas em arranjos tridimensionais e bem coesos (ver características no Quadro 3-2, Fig. 3-15). Estas células podem ser confundidas com pequenos histiócitos; carcinoma pobremente diferenciado de células pequenas; cervicite foliular; núcleos nus observados na atrofia; células azuis e pequenas observadas no tratamento com tamoxifeno; células endocervicais atróficas e pérolas escamosas.

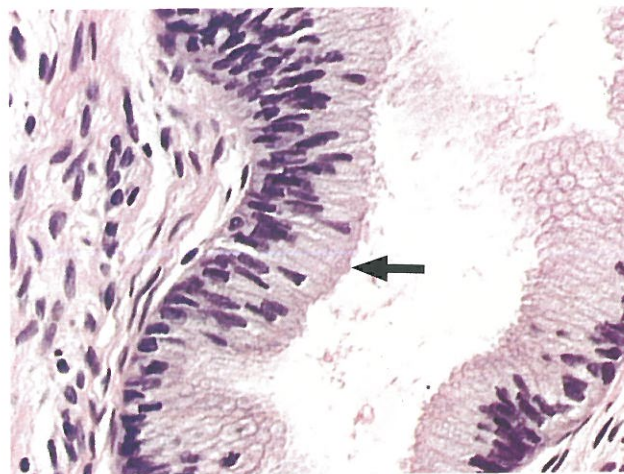


Fig. 3-13. Corte histológico. Células glandulares endocervicais em “paliçada” (seta) (HE).

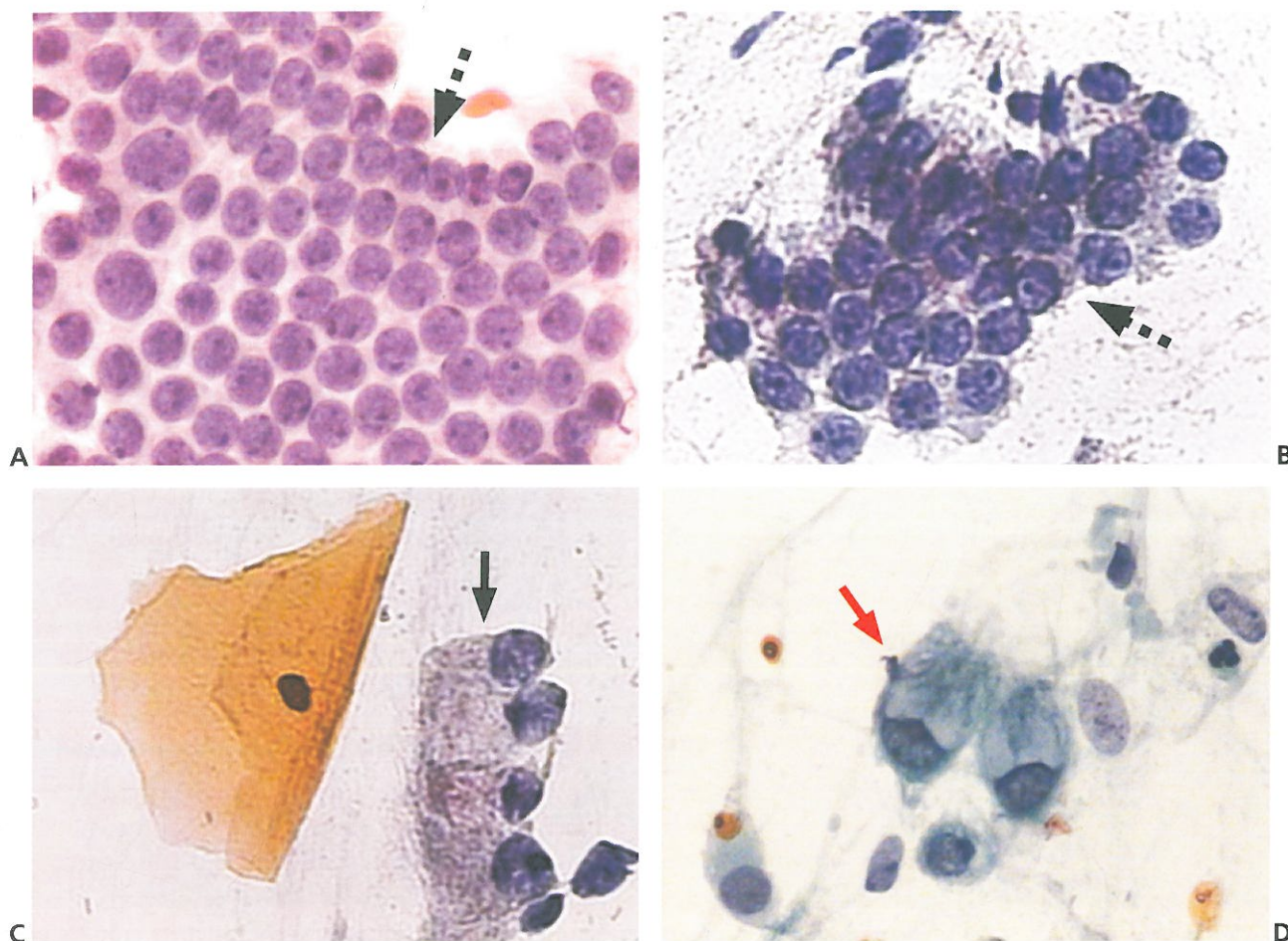


Fig. 3-14. Células glandulares endocervicais. (A e B) Arranjo celular em "colmeia" (seta pontilhada). (C) Células dispostas em "paliçada" (seta preta). (D) Células mucíparas (seta vermelha) (Papanicolaou).

Exodus: O termo *exodus* representa endométrio menstrual presente em esfregaços citológicos por meio de agrupamentos celulares de células glandulares na periferia e estromais ao centro. Pode ser observado entre o 6º e o 10º dia do ciclo menstrual, porém, após o 12º dia, as células endometriais presentes podem indicar sinais patológicos (Fig. 3-16).

Células de reserva

São responsáveis pela manutenção do epitélio e estão localizadas na região compreendida entre a membrana basal e células glandulares. São difíceis de presenciá-las em esfregaços cervicovaginais. Por serem multipotentes, possuem capacidade de se transformar em células colunares ou escamosas e, quando estimuladas, podem multiplicar-se, ocasionando a hiperplasia das células de reserva. Estudos utilizando imuno-histoquímica com citoceratinas indicam que são similares às células basais (características no Quadro 3-2).

Podem ser confundidas com histiócitos, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e células endometriais. Aparecem, com frequência, nos tratamentos com tamoxifeno.

QUADRO 3-2 Resumo das principais características das células glandulares e de reserva em esfregaços citológicos cervicovaginais

Células	Endocervicais Ciliadas	Endocervicais Mucíparas	Endometriais	Reserva
Células	Em paliçada ou em "favo de mel". Cílios corados em róseo	Isoladas ou agrupadas	Aparência se modifica com a fase do ciclo menstrual Agrupamentos tridimensionais	Pequenas, redondas e sobrepostas
Forma	Cilíndrica ou piramidal	Redonda a triangular	Cuboidal a redonda	Redonda a oval, ocasionalmente triangulares
Tamanho	10-25 μ	15-60 μ	8-12 μ	8-20 μ , menores que as parabasais
Área do citoplasma em μm^2	200	300 a 350	175	200
Citoplasma	Basofílico, abundante, delicado, vacuolizado. Semitranslúcido com margens distintas	Basofílico, muito delicado, vacúolos grandes, margens frequentemente indistintas	Basofílico, escasso Eventuais vacúolos e cílios Delicado, transparente e com margens distintas	Basofílico, escasso ou ausente. Vacúolos
Cílios	Raros	Ausente	Raros	Ausente
Núcleo	9-20 μ . Redondo ou oval. Pode variar de tamanho, conforme estágio de maturação	9-10 μ . Alongado ou oval. Excêntrico na base	8-10 μ . Redondo, pequeno, geralmente único, hiper cromático	7-12 μ . Redondo ou oval, hiper cromático
Nucléolo	Raro. Pequeno, central e proeminente	Proeminente Esférico. Varia de tamanho. Próximo à membrana	Eventual Pequeno, proeminente	Pequeno ou cromocentro
Cromatina	Fina	Granular grosseira. Eventual picnose	Granular grosseira. Homogênea	Moderadamente granular
Multinucleação	Raro. Discreto amoldamento	Frequente	Raro	Raro
Relação núcleo/ citoplasma	3:10	2:10	8:10	5:10

Células em metaplasia escamosa

A metaplasia é um fenômeno fisiológico e pode-se tornar mais evidente em determinados estados patológicos com lesão recidual epitelial. Quando fisiológico, constitui a mudança do epitélio glandular mucíparo da endocérvice e zona de transformação para

Figura 3.15. Células endometriais normais. São menores que as células endocervicais agrupadas bem compactadas. Mulher de 48 anos de idade. Presença de células endometriais. Bethesda – recomendação: biópsia endometrial (Papanicolaou).
(Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E *et al.* Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1>).

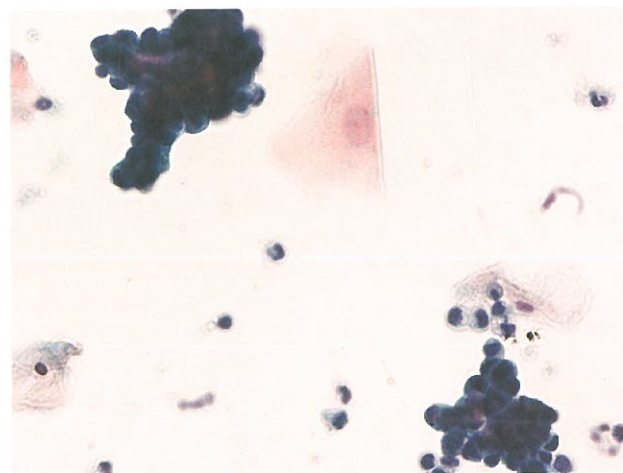
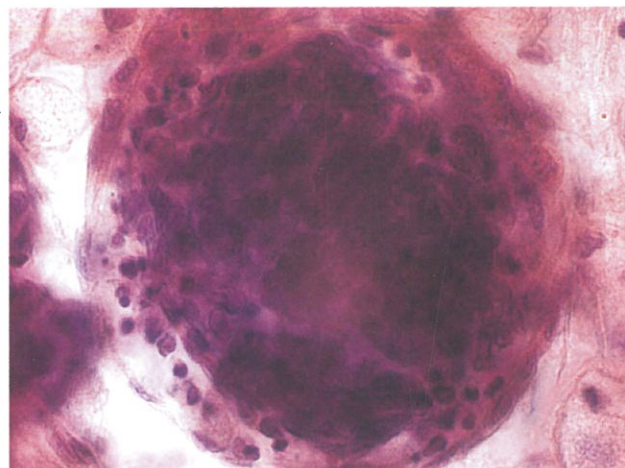


Figura 3-16. *Exodus* – endométrio menstrual – composto por células glandulares (na periferia) e estromais (no centro) (Papanicolaou).



o epitélio escamoso. As células em metaplasia se originam das células de reserva, quando a modificação celular é completa, denomina-se metaplasia escamosa “matura”, enquanto que na modificação incompleta, recebe a denominação de “imatura”. São características citológicas:

- Forma: células metaplásicas imaturas apresentam projeções citoplasmáticas, denominadas pontes intercelulares, por isso são chamadas de células “aracniformes”; sua área celular média é de $318 \mu\text{m}^2$, e a das maduras é de $640 \mu\text{m}^2$. Na metaplasia escamosa matura, as células apresentam citoplasma delimitado com resquícios de projeções.
- Citoplasma denso, com eventuais vacúolos.
- Núcleo redondo com cromatina fina, homogênea e pequeno nucléolo. A área média varia de 50 a $60 \mu\text{m}^2$.
- Presença de cromocentros.

Apesar de a metaplasia ser um fenômeno fisiológico, ela pode aparecer destacadamente nos processos inflamatórios, alterações reativas e hormonais. Portanto, quando sua presença estiver destacada, deve ser relatada em laudo.

Um problema para os citologistas iniciantes é a semelhança com as células parabaisais e, para diferenciá-las, deve-se observar a presença de nucléolos e resquícios das pontes citoplasmáticas. A presença das células em metaplasia indica representação da zona de transformação, contribuindo com os indicadores de qualidade na coleta (Fig. 3-17).

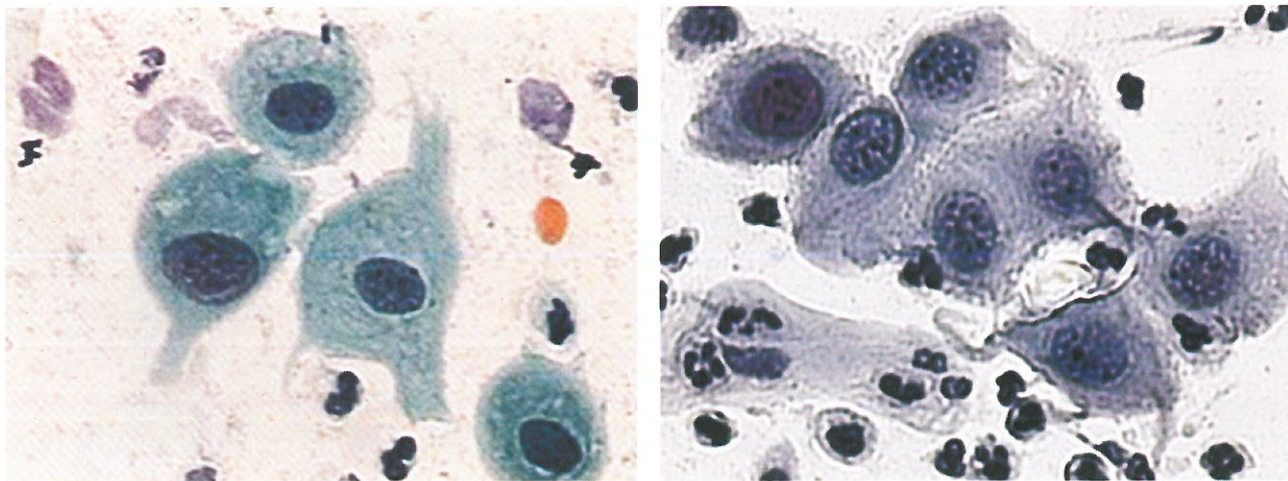


Fig. 3-17. Células em metaplasia escamosa imatura. Verificar as pontes intercelulares (Papanicolaou).

Células decíduais

Células raras verificadas em casos de abortos e em mulheres grávidas. São eosinofílicas, poligonais, pouco maiores que as células basais. Núcleos ativos, com grânulos grosseiros de cromatina ou, algumas vezes, vesiculares, centrais e únicos.

Células trofoblásticas

É possível encontrá-las nos esfregaços cervicovaginais, quando do aborto incompleto, indicando descolamento de placenta ou placenta prévia. São células multinucleadas, com núcleos muito ativos, vacuolados, espessa membrana nuclear e citoplasma escasso. Geralmente aparecem acompanhadas de muco denso e muitos leucócitos e eritrócitos bem conservados ou hemolisados.

Lâmina basal e membrana basal

A lâmina basal localiza-se abaixo do epitélio escamoso, tem espessura média de 50 a 80 nm e é formada por colágeno tipo IV, glicoproteína laminina e proteoglicanos, porém invisível à microscopia óptica. Abaixo da lâmina verificam-se fibras reticulares, proteínas e glicoproteínas visíveis à microscopia óptica. Este conjunto forma a membrana basal que separa o epitélio escamoso do estroma subjacente (Fig. 3-5).

Convencionou-se chamar de polo basal a porção em contato com a lâmina basal, e de polo apical a porção que está na direção oposta, e tais coordenadas são referências para marcar a polaridade celular muito utilizada como parâmetro de normalidade.

Componentes não epiteliais

Hemácia

Também conhecida por eritrócito, é uma célula anucleada, redonda, bicôncava, com diâmetro aproximado de 7,2 μm por 2,1 μm de espessura, e em Papanicolaou coram-se em laranja (eosinofílicos). Em esfregaços normais aparecem preservadas ou agrupadas (formação em *rouleau*). Quando bem preservadas, podem indicar ato traumático da coleta. Na maioria das vezes não representa alteração (Fig. 3-18).

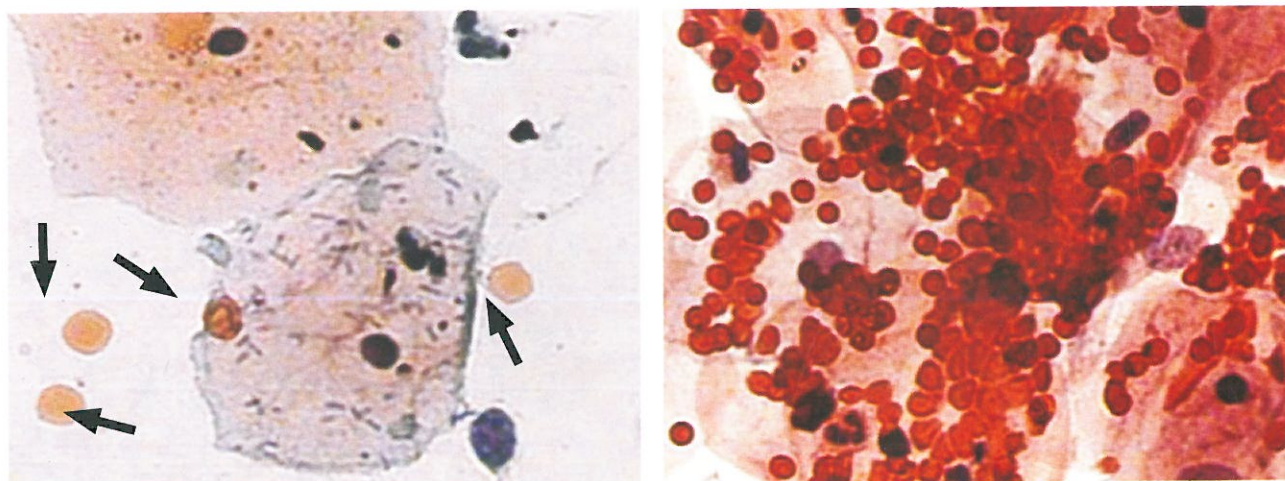


Fig. 3-18. Hemácias (eritrócitos) coradas em tons de laranja (setas) (Papanicolaou).

Leucócitos

Observados, comumente, em esfregaços cervicovaginais com origem principal na endocérvice. São abundantes em doenças inflamatórias, principalmente em sua fase aguda. Apresentam tamanho de 10 μ , quase que 50% maior que uma hemácia, e classificam-se em polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e mononucleares (linfócitos e monócitos). São importantes para a citologia os neutrófilos que apresentam formato redondo, núcleos lobulados e basofílicos; os eosinófilos são redondos, com núcleos bilobulados e basofílicos e com grânulos eosinofílicos em seu citoplasma. Os linfócitos, que apresentam núcleo único e citoplasma escasso basofílico sem grânulos, geralmente estão presentes em cervicites crônicas, foliculite linfoide e alguns casos de cervicite folicular crônica; seus nucléolos proeminentes e, quando há variação de tamanho, podem sugerir malignidade (Fig. 3-19).

Plasmócitos

São células anti-inflamatórias que se originam na diferenciação dos linfócitos B que chegam até os tecidos conectivos pelo sangue. Aparecem em infecções bacterianas e inflamações crônicas, frequentemente estão misturados a linfócitos nas cervicovaginites crônicas. Têm a capacidade de produzir anticorpos contra substâncias e organismos estranhos que, casualmente, invadam o tecido conectivo. É uma célula agranulocítica com aspecto redondo ou oval, discreta variação de tamanho (8-12 μ) e citoplasma basofílico. Núcleo excêntrico, redondo ou oval, cromatina distribuída em grupos semelhantes a uma “roda de carroça”.

Macrófagos

São células derivadas da mesma célula precursora dos monócitos (sangue) e de células endoteliais, com funções fagocíticas capazes de destruir microrganismos, função apresentadora de antígenos, e participam dos processos de involução fisiológica de alguns órgãos, como o útero, no pós-parto. Os macrófagos fixos são também chamados de histiócitos.

O núcleo do macrófago é ovoide ou riniforme, com cromatina condensada, citoplasma acidófilo e, quando fagocitam hemácias ou grânulos de hemossiderina, aparecem, cerca de 3 a 4 dias após a hemorragia, pigmentos citoplasmáticos e, por isso, são denominados siderófagos.

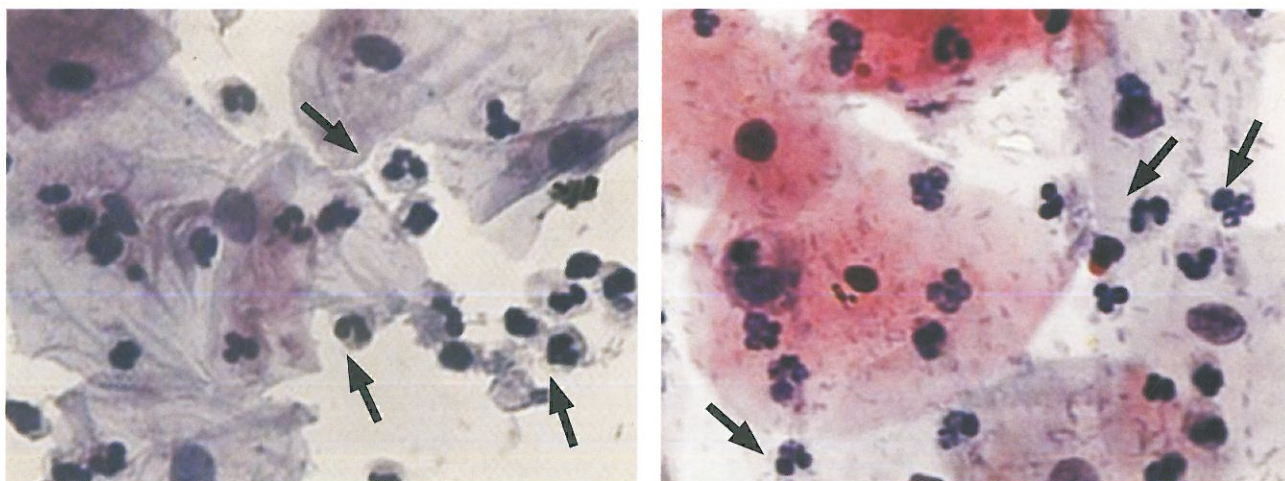
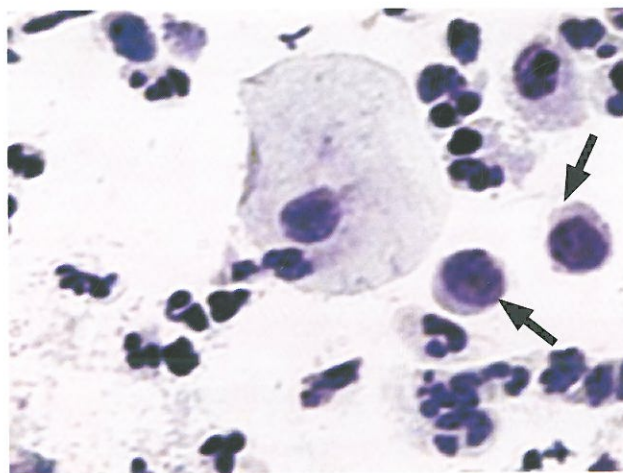


Fig. 3-19. Leucócitos polimorfonucleares, redondos e núcleos multilobulados (setas) (Papanicolaou).

Histiócitos

São macrófagos inativos característicos de lesões crônicas e podem aparecer em sua forma grande (15 a 25 μ) ou pequena (10 a 15 μ), com núcleo excêntrico, em forma de rim, cromatina fina e uniformemente granular com vários cromocentros e citoplasma cianofílico espumoso, sem margens celulares nítidas. A presença de pequenos micronúcleolos redondos indica atividade metabólica. Podem mimetizar HSIL ou células epiteliais endometriais (Fig. 3-20).

Fig. 3-20. Histiócitos (setas) (Papanicolaou).



Histiócito gigante multinucleado

São fagócitos de bactérias, leucócitos, eritrócitos e fragmentos celulares. São, ainda, multinucleados (até 100 núcleos de tamanho uniforme e não amoldados), com cromatina fina e uniformemente granular, com cromocentros e micronúcleolos ocasionais. Seu tamanho oscila entre 15 e 120 μ . Estão presentes, principalmente, na pós-menopausa, radioterapia, aborto, tuberculose infecciosa e DIU (Fig. 3-21).

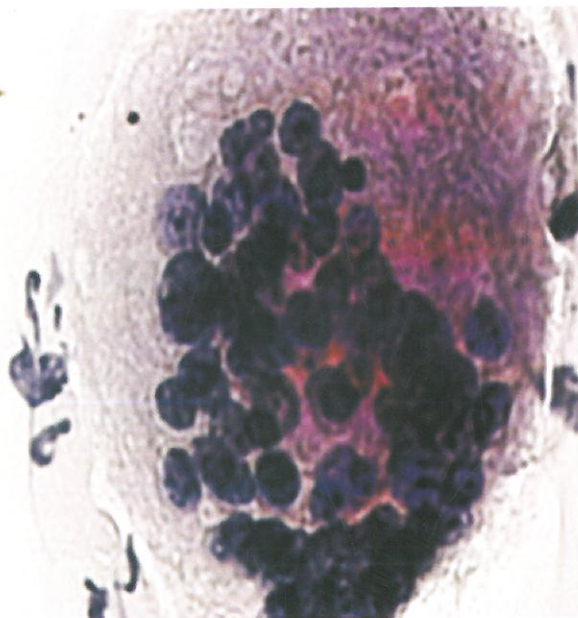
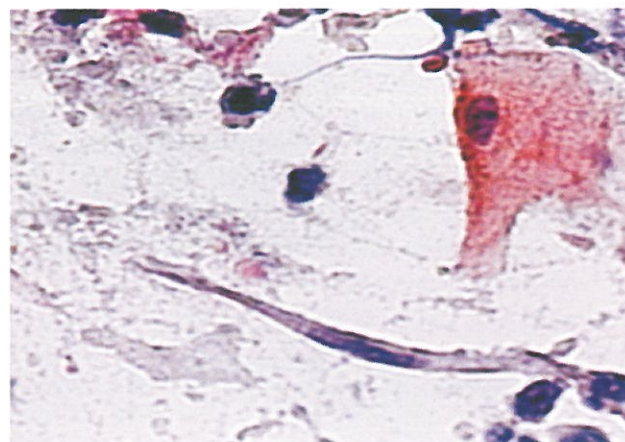


Fig. 3-21. Histiócito gigante multinucleado (Papanicolaou).

Fig. 3-22. Fibroblasto (Papanicolaou).



Para diferenciar das células epiteliais, deve-se considerar que os histiócitos não se agrupam ou, quando isso acontece, não há amoldamentos citoplasmático e nuclear, seus limites citoplasmáticos são distintos. Os núcleos não variam de tamanho, porém, outras células fagocitadas podem confundir o citologista.

Fibroblasto

Observado quando na presença de diátese tumoral. São células alongadas, fusiformes, citoplasma cianofílico, núcleo alongado e pequeno e com membrana lisa, característica que ajuda a diferenciar das células do carcinoma escamoso ceratinizante.

Células de músculo liso

São células alongadas, muito raras em esfregaços cervicovaginais, exceto em casos de raspagem de uma lesão ulcerada cervicovaginal, fibroma, pólipos e abortos.

Artefatos e contaminantes

Epermatozoides

Estruturas morfológicamente formadas por cabeça e cauda, porém, nos esfregaços cervicovaginais, é mais frequente a presença da cabeça sem cauda, corando-se basofilicamente. Mesmo 4 a 5 dias após a relação sexual é possível encontrá-los nos esfregaços e podem ser confundidos com núcleos soltos de polimorfonucleares, leveduras de *Candida* e tricomonas. Exceto em laudos para confirmação de estupro, o espermatozoide não deve ser relatado pelo citologista (Fig. 3-23).

Lubrificantes

Material amorfo e que se cora em azul utilizado, muitas vezes, desnecessariamente em espéculo para coleta citológica. Também é possível observar resíduos de cremes de uso tópico e cosméticos.

Fungos

Com formato alongado, filamentosos, redondo ou oval, apresentam-se dispostos isoladamente ou agrupados. Coram-se em tons de marrom a escuro. Exemplos: *Aspergillus*, *Chaetomium sp.* e *Alternaria* (Fig. 3-24).

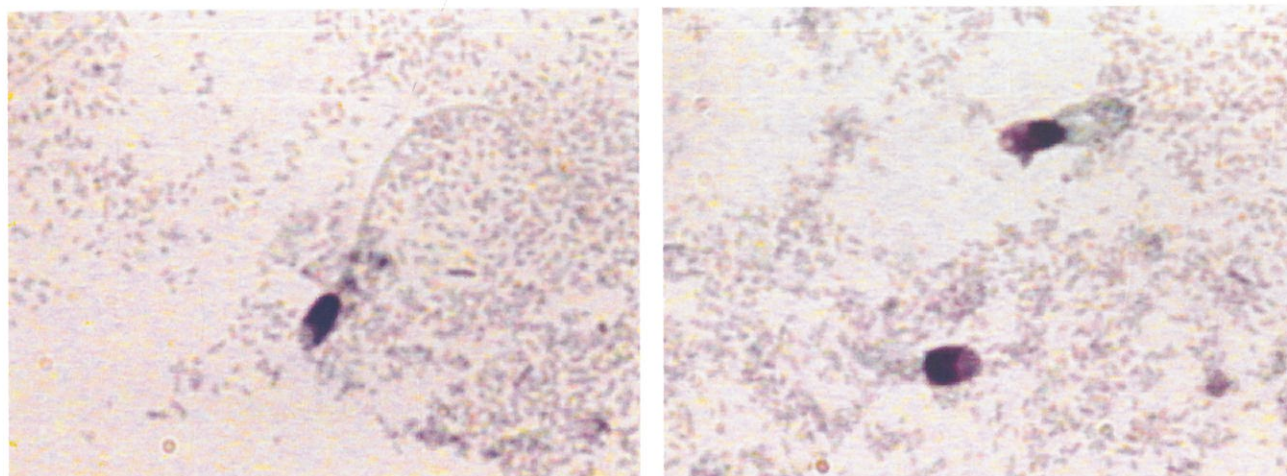


Fig. 3-23. Espermatozoides (Papanicolaou).

Talco

Visto em grânulos, cora-se em púrpura e tem aparência semitransparente semelhante a cristais.

Pólen

Muito variável em forma e tamanho, dependendo da espécie.

Ovos de *Enterobius vermiculares*

Parasita intestinal que provoca pruridos perianal e perineal. Seus ovos coram-se em amarelo a marrom, apresentam dupla camada e conteúdo interno.

Amebas, giárdias, corpos de *Psammoma*, cristais de hematóidina, fibras de algodão, cristais de hematoxilina (Fig. 3-25), insetos, larvas etc.

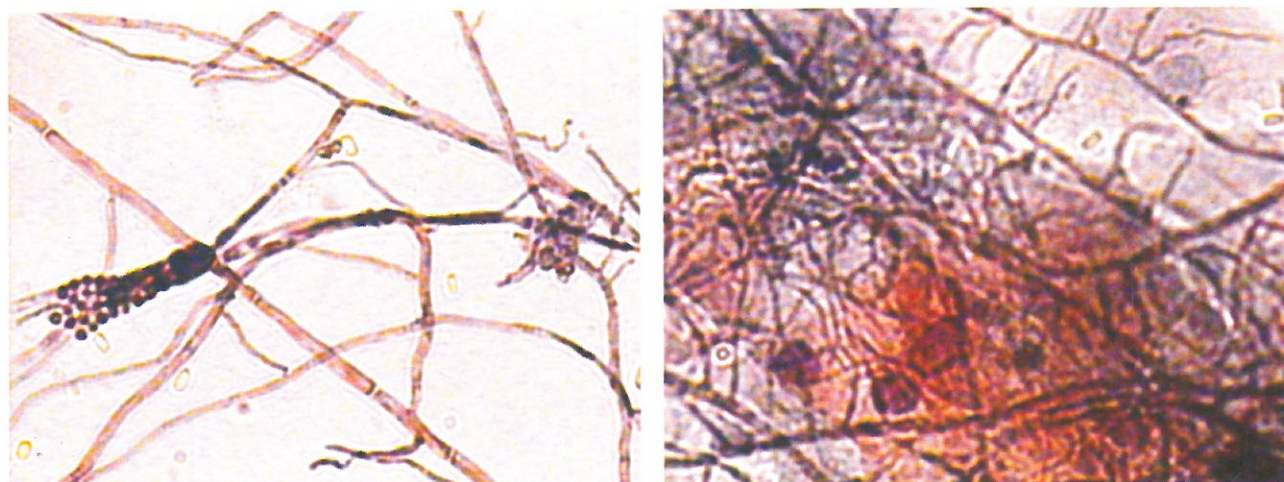


Fig. 3-24. Fungos contaminantes (Papanicolaou).

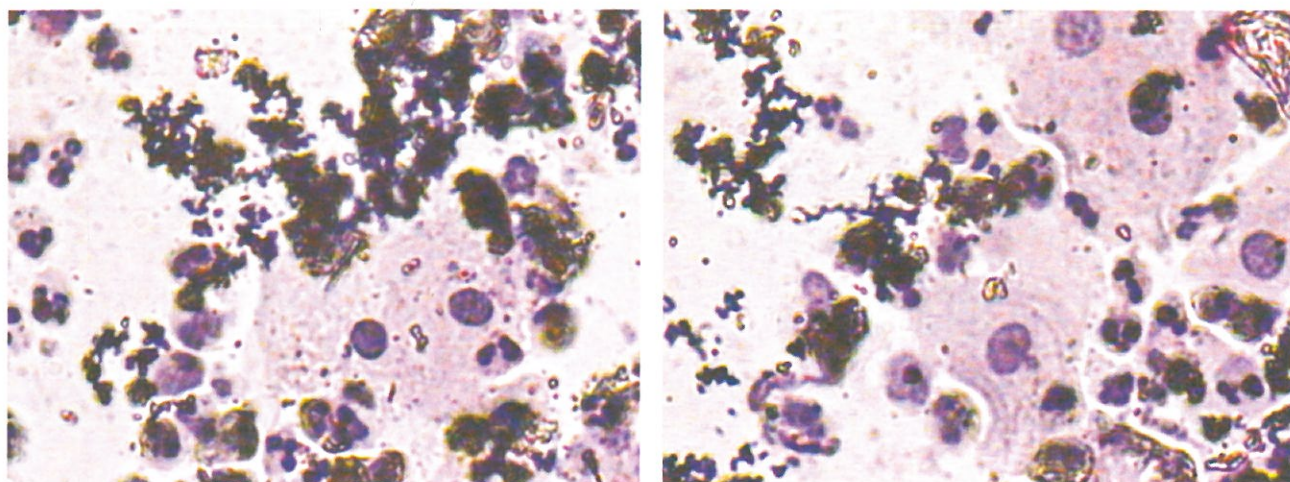


Fig. 3-25. Cristais de hematoxilina (Papanicolaou).

COLETA, FIXAÇÃO E COLORAÇÃO

■ COLETA

A fase pré-analítica corresponde à etapa que vai da coleta até a montagem da lâmina, passando pela fixação e coloração. É nessa fase que acontecem falhas com consequências importantes na leitura e interpretação.

No passado a coleta para a avaliação cervicovaginal não era realizada com os materiais atuais, espátulas e escovas endocervicais. Papanicolaou, em seus primeiros trabalhos, usou pipetas para coletar secreções com células esfoliadas e foi por isso que a citologia foi inicialmente chamada de “esfoliativa”. Atualmente a coleta é realizada por raspagem da mucosa com espátula de Ayres e escova endocervical (*cytobrush*), além do uso do espéculo para visualizar o colo uterino (Fig. 4-1).

A espátula utilizada na coleta cervicovaginal de madeira foi desenvolvida por Ernest Ayres, em 1947, um médico ginecologista canadense. É um utensílio de madeira que apresenta, em ambas as extremidades, circunvoluções, um lado para se adequar à ectocérvice e adentrar suavemente a endocérvice, e outro para coleta de paredes vaginais (Fig. 4-2). No ato da coleta deve-se introduzir o braço alongado da espátula no canal endocervical, visando obter material do canal (células glandulares) e cuidando para que a parte côncava do instrumento se aplique na mucosa da ectocérvice e, com isso, atinja a JEC. Suavemente deve-se executar um giro de 360° completo para captura do maior exemplar de células dessa região, que é a principal área de desenvolvimento das neoplasias.

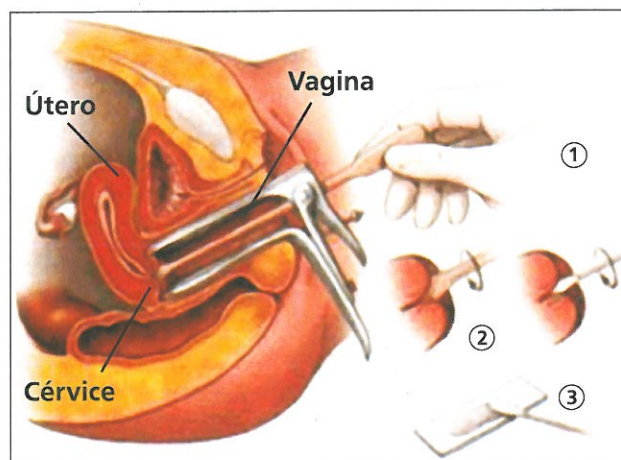


Fig. 4-1. Coleta de amostra citológica (Papanicolaou).

1. Introdução da escova para coleta ou espátula de Ayres.
2. Giro da espátula ou escova em 360 graus por inteiro na superfície.
3. Aplicação da amostra na lâmina. (Fonte: http://www.firstvisitivf.org/content/dan_braun.htm – Acesso em maio de 2011).

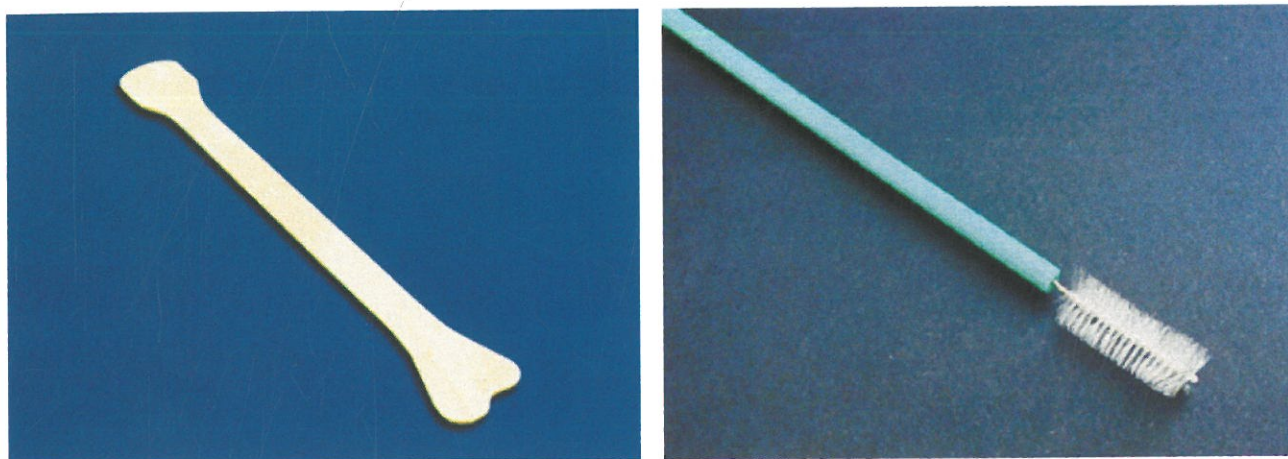


Fig. 4-2. Espátula de Ayres (madeira) e escova endocervical.

Mesmo sabendo que essa área é relativamente suscetível a hemorragias, é necessário realizar uma rotação completa com a espátula, tentando não traumatizar a mucosa, pois a coleta com a espátula deverá ser seguida do uso da escova endocervical, complementando a amostragem (Fig. 4-2).

A coleta com escova endocervical é rápida e simples. Atualmente existem vários modelos que, inclusive, exercem o papel da espátula de Ayres, dispensando-a (Fig. 4-3). Tais escovas apresentam um prolongamento para coleta de células endocervicais, seguido de cerdas laterais que ficam em contato com a ectocérvice, capturando células daquela região. Isso facilita a coleta principalmente em ocasiões propícias à hemorragia, como também diminui o tempo de execução. Nas citologias em base líquida a coleta é realizada exclusivamente com a escovinha adaptada que se desconecta da haste e é arquivada junto à solução preservadora, aproveitando todo o material coletado que poderá ser processado, mais de uma vez, caso seja necessário, elaborar novas lâminas ou realizar testes de biologia molecular sem a necessidade de nova coleta.

Na coleta com escovas tradicionais, com cerdas laterais, deve-se introduzi-la até a metade no canal endocervical e rotacionar em 180 graus.

Em se tratando da citologia convencional, o material coletado deverá ser imediatamente depositado sobre uma lâmina de microscopia, devidamente limpa, uniforme e suavemente, evitando-se circunvoluções que podem resultar em sobreposição celular e consequente dificuldade de leitura. O procedimento deverá ser executado e seguir com rapidez para a fase de fixação, evitando o dessecação, motivo de amostras insatisfatórias e erros de leitura.

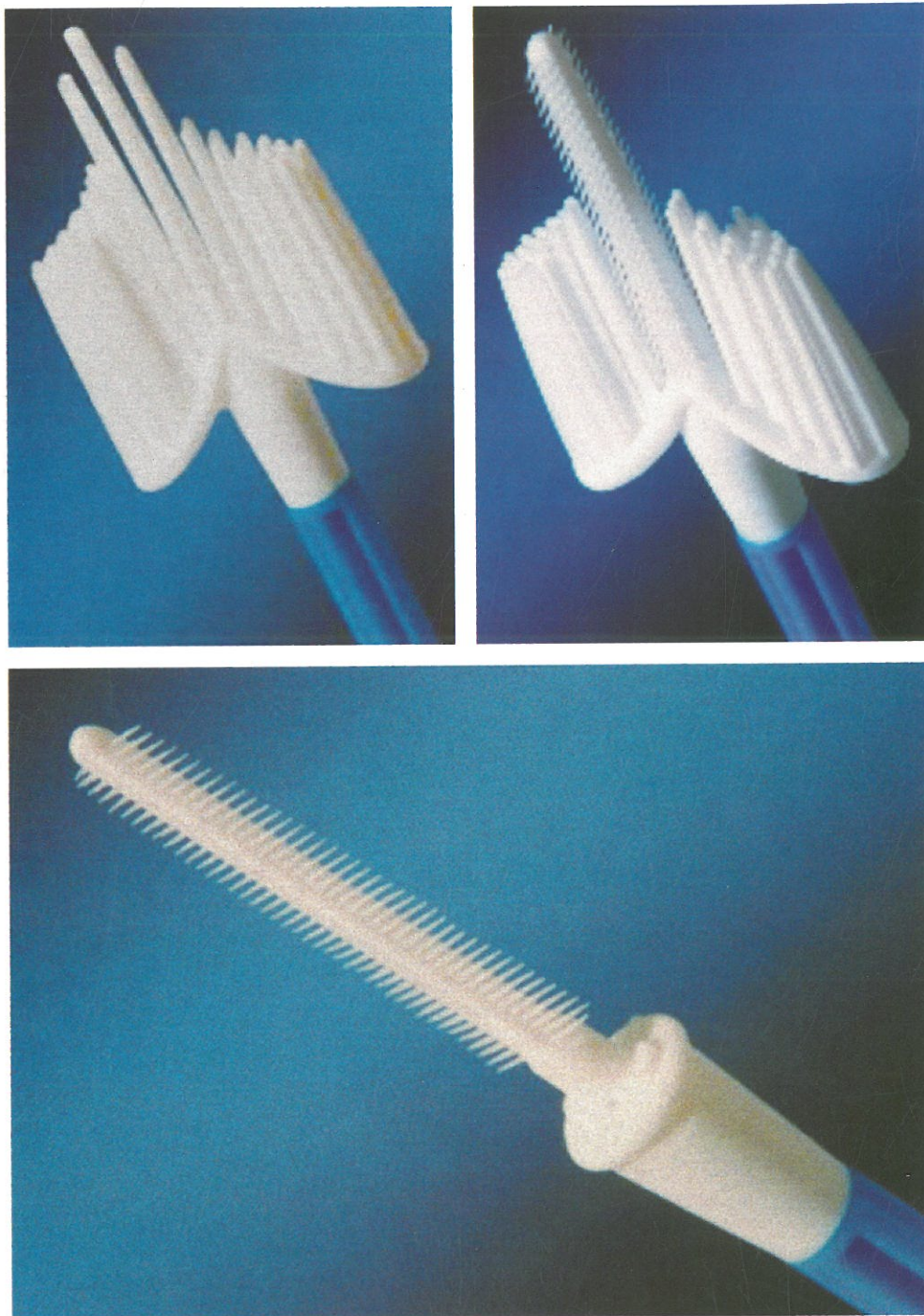
A disposição do material poderá ser feita em duas lâminas de microscopia: uma para espátula e outra para escova endocervical, ou apenas em uma única lâmina, dividindo-se a área para cada tipo de material, aproveitando ao máximo o espaço disponível. A presença dos materiais em uma mesma lâmina, apesar de agilizar a leitura, poderá contribuir com o dessecação em razão do tempo gasto entre uma coleta e outra.

■ FIXAÇÃO

O processo de fixação visa à preservação do estado morfológico das células e, para isso, deve ser realizado imediatamente após a coleta da amostra a fim de evitar a dessecação e consequente deformidade celular e alteração das suas afinidades tintoriais.

A fixação pode ser feita com álcool etanol ou metanol absoluto, álcool e éter, conforme indicava a técnica de Papanicolaou, porém sugere-se não utilizar substâncias, tóxicas ou voláteis.

Fig. 4-3. Tipos de escovas para coletas ecto e endocervicais.



Na citologia em base líquida, o fixador é a própria solução de armazenamento, enquanto na citologia convencional o mais utilizado é o aerossol (*spray*) à base de álcool (etanol ou isopropílico), que desnatura as proteínas e os ácidos nucleicos, tornando-os insolúveis e estáveis, e uma solução de plástico, como o polietilenoglicol que, ao secar, protege as células, tornando-os facilmente transportáveis em caixinhas de papel ou plástico. A remoção do polietilenoglicol é feita passando a amostra pelo álcool etílico absoluto antes do processo de coloração.

No ato da fixação da amostra a lâmina deverá ser completamente coberta pela substância fixadora, evitando áreas de má fixação. Não se deve utilizar o jato de *spray* muito próximo à lâmina em decorrência da possibilidade de deslocar o material de origem. O tempo mínimo de fixação é de, aproximadamente, 15 minutos. Decorrida a fixação a lâmina poderá seguir para coloração ou ficar arquivada por dias em temperatura ambiente, em local seco e com pouca luz, evitando o desenvolvimento de microrganismos, como fungos.

■ COLORAÇÃO

A coloração de escolha para citologia cervicovaginal é a preconizada por Papanicolaou que, ao longo dos tempos, sofreu pequenas modificações. Também é possível utilizar outros métodos, dependendo do objetivo do estudo: May-Grunwald-Giemsa, leishman, hematoxilina-eosina, coloração rápida (Panóptica, Diff-Quick) entre outros.

A coloração de Papanicolaou fundamenta-se em três corantes: Hematoxilina, EA e Orange, cada um com atuações distintas:

1. **Hematoxilina:** é um composto obtido da planta leguminosa *Haematoxylum campechianum*, (vulgarmente conhecida por “Pau Campeche”). É um produto natural que, ao ser oxidado, resulta numa substância de cor azul-púrpura escura, denominada hemateína. A primeira aplicação biológica bem-sucedida da hematoxilina foi descrita por Bohmer, em 1865. Posteriormente sua formulação inicial foi modificada, e apareceram derivações. Entre elas as mais conhecidas são a de Harris, Gill, Mayer e Weigert.

A hematoxilina é responsável pela coloração do núcleo por oxidação, realizada pelo mercúrio, que se transforma em hemateína. A hematoxilina reage com os ácidos nucleicos, cora o núcleo em púrpura, após mordagem pelo alume de potassa. Alguns corantes são isentos de mercúrio, e seu agente oxidante é o iodato de sódio, não ocasionando poluição ambiental, como, por exemplo, a hematoxilina de Gill.

Composição da hematoxilina de Harris (1 L)

Cristais de hematoxilina	5 g
Sulfato de alumínio e amônio	100 g
Álcool etílico a 95%	50 mL
Óxido de mercúrio vermelho	2,5 g
Água destilada	1 L

Composição da hematoxilina de Gill (1 litro)

Cristais de hematoxilina	3 g
Iodato de sódio	0,2 g
Sulfato de alumínio	17,6 g
Etilenoglicol	250 mL
Ácido acético glacial p.a	20 mL
Água destilada	1 L

2. **Orange G6 (OG-6):** corante ácido, com dois grupos sulfônicos, muito utilizado em histologia e citologia, apresenta afinidade por componentes básicos do citoplasma e ceratina. Na bateria de coloração de Papanicolaou, combinado a outros corantes amarelos em solução alcoólica, é responsável por colorir eritrócitos (método tricrômico).
3. **EA-36 e EA-65:** são soluções corantes tricrômicas (três colorações), tendo como corantes o verde luz amarelado, o pardo Bismarck e a eosina amarelada (Y), acres-

cido de ácido fosfotúngstico, o carbonato de lítio, dissolvidos em etanol a 95%. Esses corantes apresentam formulações semelhantes, apenas variando a concentração de verde luz amarelado. No corante EA-65, a concentração de verde luz amarelado é mais intensa do que no corante EA-36. A solução EA-50 está em desuso. Comumente usam-se apenas os corantes EA-36 ou EA-65.

Composições dos corantes EA conforme sua graduação (1 L)			
	EA-36	EA-50	EA-65
Verde luz amarelado (g)	2,25	0,450	1,125
Pardo de Bismarck (g)	0,50	0,500	0,500
Eosina amarelada (Y) (g)	2,25	2,250	2,250
Ácido fosfotúngstico (g)	2,00	2,00	2,000
Carbonato de lítio (mg)	5,0	5,0	5,0
Etanol a 95% (L)	1	1	1

Recomenda-se primeiro dissolver os três corantes em partes: pardo de Bismarck em 100 mL de etanol, o verde luz amarelado em 450 mL de etanol, e a eosina Y em outros 450 mL de etanol. Misturam-se então, as três substâncias, conforme variação, adicionando-se o ácido fosfotúngstico e o carbonato de lítio. Completar com o etanol até um litro e filtrar.

Método de Papanicolaou adaptado	
1. Álcool etílico absoluto	1 minuto
2. Água destilada	1 minuto
3. Hematoxilina de Harris ou Gill	1-3 minutos
4. Água destilada	1 minuto
5. Álcool etílico a 70%	1 minuto
6. Álcool etílico a 95%	Imergir
9. Álcool etílico absoluto	Imergir
10. Orange G6	2 minutos
11. Álcool etílico a 95%	5 mergulhos
12. Álcool etílico a 95%	5 mergulhos
12. EA-36 ou 65	3 minutos
13. Álcool etílico a 95%	3 mergulhos
14. Álcool absoluto	3 mergulhos
15. Xilol (Xileno) – 3 banhos consecutivos	1 minuto

Técnica de coloração de Papanicolaou original	
1. Álcool etílico absoluto	1 minuto
2. Água destilada	1 minuto
3. Hematoxilina de Harris	1-3 minutos
4. Água destilada	1 minuto
5. Álcool acidificado (1% de ácido clorídrico em etanol a 95%)	Cerca de 1 minuto
6. Água corrente	5 minutos
7. Álcool etílico a 70%	Imergir
8. Álcool etílico a 95%	Imergir
9. Álcool etílico absoluto	Imergir

(Continua)

Técnica de coloração de Papanicolaou original (Cont.)

10. Orange G	2 minutos
11. Álcool etílico absoluto	2 minutos
12. EA-65	3 minutos
13. Álcool etílico a 95%	3 banhos consecutivos
14. Álcool absoluto	3 banhos consecutivos
15. Xilol (Xileno)	3 banhos consecutivos

Os tempos para os corantes podem variar conforme o fabricante e tempo de uso. O ajuste deve ser feito com lâminas extras (sobras) antes da coloração definitiva, como medida de precaução.

Depois de corada e seca, montar com bálsamo sintético ou *ethelan* (resina) entre a lâmina e a lamínula (22 × 50). Não é aconselhável utilizar verniz, pois o tempo torna-o amarelado e cristalizado.

■ QUALIDADE E ADEQUABILIDADE DA COLETA

Deve ser considerado satisfatório o esfregaço que apresentar representação da JEC, ou seja, com células epiteliais escamosas e glandulares. A presença de células em metaplasia escamosa é eventual e poderá ser mais um indicativo de qualidade. Entretanto, a presença de células glandulares não pode ser considerada como critério incontornável para a leitura do esfregaço, mas sua ausência deverá ser relatada.

Outro critério de qualidade do esfregaço é a “celularidade” – quantidade de células presentes. Recomenda-se para citologia convencional aproximadamente quantidade mínima de 5.000 a 12.000 células epiteliais escamosas bem preservadas e bem visualizadas, incluindo as células em metaplasia. Obviamente os citologistas não irão contar células, mas deve-se considerar como adequada a visualização dos campos com números celulares relativamente consistentes para uma leitura adequada. Já na citologia em meio líquido consideram-se, pelo menos, 5.000 células escamosas bem visualizadas e preservadas, podendo chegar a 20.000.

O Sistema Bethesda recomenda:

- Na citologia convencional – campo microscópico de 4x:
 - Com até 75 células na maioria das células, a amostra é considerada insatisfatória.
 - Aproximadamente 150 células, atende o mínimo necessário.
 - Aproximadamente 500 células em um mínimo de 16 campos com celularidade similar (ou maior), é considerado adequado.
 - Aproximadamente 1.000 células em um mínimo de 8 campos com celularidade similar (ou maior), ou 1.400 células com, no mínimo, 6 campos similares, é considerado adequado.

A coleta em algumas fases do ciclo ovulatório deve ser evitada, sendo o caso das mulheres na fase pós-ovulatória (16° a 28°), onde a citólise intensa poderá prejudicar a análise das características citológicas, principalmente citoplasmáticas; e na fase menstrual, onde o excesso de sangue prejudicará a fixação, coloração e, conseqüentemente, a leitura.

Nas mulheres na menopausa a coleta pode vir acompanhada de hemorragia, e os esfregaços geralmente se apresentam celularmente escassos. Nesses casos recomenda-se nova coleta sob estímulo hormonal, para que haja maturação do epitélio. Caso seja imprescindível a realização da coleta, sugere-se fazê-la umedecendo a região com gaze embebida em solução fisiológica. A colocação do espécúlo, quando na mucosa ressecada pela atrofia, também provocará pequenos sangramentos, o que deve ser relatado no

questionário-coleta. Em alguns casos lubrifica-se o espécule com vaselina líquida, mas isso poderá comprometer a fixação e a coloração, caso se misture ao material coletado.

Inicialmente o Sistema Bethesda sugeria a classificação das amostras em três categorias: “Satisfatória”, “Satisfatória, mas limitada por...” e “Insatisfatória”. Em 2001, o sistema aboliu a opção “Satisfatória, mas limitada por...”. Para esfregaços considerados “Satisfatórios para avaliação” é necessário descrever os tipos celulares e, principalmente, observar a presença ou não de componentes da ZT (zona de transformação), porém, mesmo na ausência de tais componentes é possível considerar “Satisfatória”, mas informar da ausência de células glandulares ou metaplásicas.

Nas amostras “Insatisfatórias”, sejam elas processadas ou não, deve-se indicar o motivo:

- *Amostras não processadas*: descrever, por exemplo, se a lâmina veio quebrada, não identificada etc.
- *Amostras processadas*: descrever, por exemplo, dessecação, esfregaço hemorrágico, abundante exsudato inflamatório, fungos contaminantes, escassez celular, amostra muito espessa (muita sobreposição celular) etc. (Figs. 4-4 e 4-5).

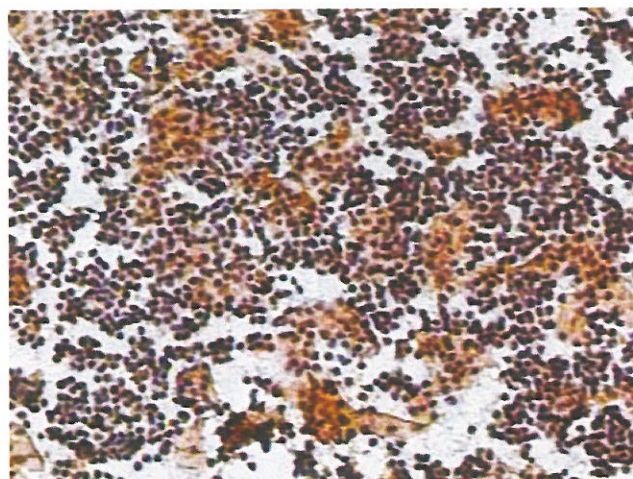
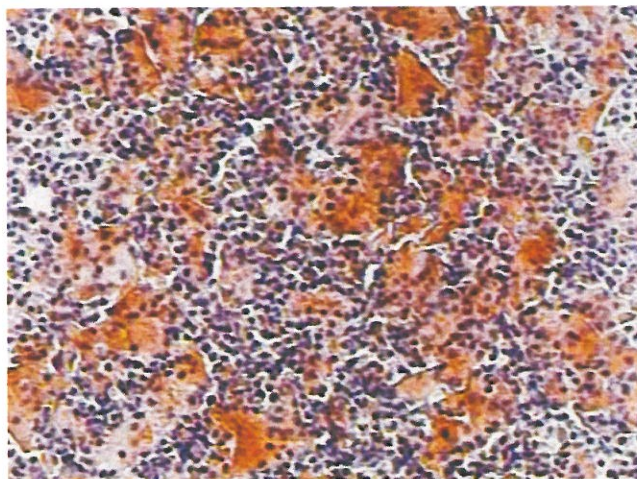


Fig. 4-4. Amostra insatisfatória por abundantes neutrófilos. Amostra processada e não avaliada (Papanicolaou).

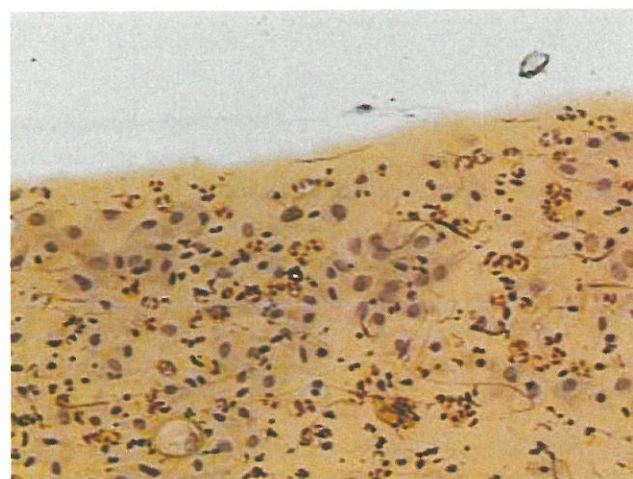
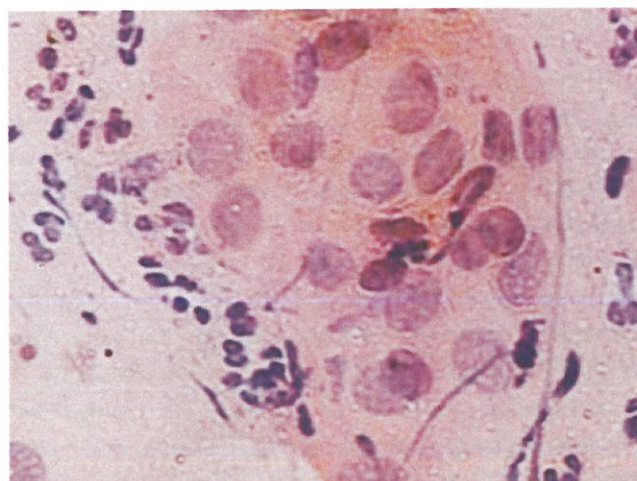


Fig. 4-5. Amostra insatisfatória por dessecação. Amostra processada e não avaliada (Papanicolaou).

Mesmo nas amostras “Insatisfatórias”, mas que são processadas, indica-se, quando possível, informar a presença de microrganismos, atipias celulares e a presença de células endometriais em mulheres com mais de 40 anos de idade. São informações importantes para fins clínicos, terapêuticos iniciais e formas investigativas complementares, como cultura de secreção vaginal, exame direto, biópsia dirigida etc.

É consenso considerar um esfregaço representativo do conjunto da mucosa cervical quando há pelo menos dois dos três elementos do epitélio cervicovaginal: células escamosas, glandulares e metaplásicas.

■ INDICAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO PAPANICOLAOU

Estudos e programas de rastreamento governamentais realizados em todo o mundo comprovaram a eficiência do método da citologia do trato genital feminino (Papanicolaou) e a consequente redução da incidência de câncer cervical. Essa correlação é direta quando se estabelecem e seguem critérios de rastreamento. Tais afirmações são resultados de análises sobre os programas de rastreamento implantados em meados de 1940, principalmente nos países nórdicos.

A indicação consensual para realização do exame citológico (Papanicolaou) é que toda mulher com vida sexual ativa ou idade a partir de 18 anos deve submeter-se ao exame anualmente e, caso os três exames consecutivos sejam normais, a frequência poderá passar para cada 2 ou 3 anos, a critério do ginecologista, isso para exames onde apenas a citologia foi empregada. Quando a biologia molecular complementa a análise, a frequência ainda poderá aumentar em razão do valor preditivo negativo ou positivo que essa metodologia pode conferir. Discute-se que, ao agrupar os dois métodos, a frequência pode atingir de 7 a 8 anos, o que ainda deverá ser confirmado por mais estudos.

■ PROGRAMAS DE RASTREIO E PROCEDIMENTOS PARA DETECÇÃO

A citologia tem recebido suporte de várias técnicas, principalmente moleculares, e discute-se qual seria a melhor metodologia, ou as melhores, que poderia ser utilizada em grandes programas de rastreio que elevem o valor preditivo positivo e negativo, bem como ampliar a periodicidade do exame.

Atualmente indica-se, também, que o primeiro exame seja realizado após 3 anos do início da atividade sexual e não exceder os 21 anos para mulheres sem atividade, devendo-se repeti-lo a cada ano, durante 2 anos, e caso os resultados sejam negativos, só deverá ser repetido a cada 3 anos. Já as mulheres com 70 anos ou mais, portadoras dos últimos três resultados de Papanicolaou normais, nos últimos 10 anos, podem optar em não mais fazer o Papanicolaou de acordo com recomendações clínicas.

As mulheres histerectomizadas com histórico de Papanicolaou negativo e biópsia pós-histerectomia de doença benigna não têm necessidade de continuar participando do rastreamento. As com histerectomia parcial devem continuar no rastreio até os 70 anos, e as histerectomizadas que possuíam lesões pré-cancerosas devem continuar no sistema de rastreio.

A *American Cancer Society for Colposcopy and Cervical Pathology* desenvolveu em 2002 uma série de algoritmos para o manejo pós-Papanicolaou que podem ser acessados pelo endereço eletrônico: <http://www.asccp.org/opção> “Consensus Guidelines”.

No Brasil também é possível consultar a “Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas. Recomendações para Profissionais de Saúde” página eletrônica do INCA (Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde): <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>.

CITOLOGIA FISIOLÓGICA

As variações hormonais existentes no decorrer da vida da mulher influenciam o epitélio do trato genital feminino, seja a sua origem fisiológica ou não, por exemplo, durante a vida fértil (ciclo ovulatório); na gestação; na lactação até a chegada da menopausa, com queda dos níveis estrogênicos, resultando em um epitélio atrófico; na terapia hormonal; no uso de determinados medicamentos etc. Para o citologista é importante reconhecer todas as respostas citológicas destes períodos, pois são motivos de muitas dúvidas, principalmente aos menos experientes.

Normalmente o ciclo menstrual tem 28 dias de duração. Considera-se o primeiro dia o primeiro episódio de sangramento que deverá durar aproximadamente de 4 a 5 dias. Após essa fase, aproximadamente até o 13º dia, considera-se a fase proliferativa, culminando com a ovulação no 14º dia. Após a ovulação inicia-se a fase secretória, que termina no 28º dia com o início da menstruação, recomeçando um novo ciclo.

Da infância até a primeira menstruação (menarca) não há ciclos ovulatórios, e, consequentemente, menstruação, mesmo assim haverá uma produção baixa de estrógenos e progesterona. Com a chegada dos estímulos hipotalâmicos sob a glândula hipófise, libera-se o hormônio folículoestimulante (FSH), que atuará sobre o folículo primordial, no ovário, e elevará os níveis estrogênicos. Esse sinal estimula a proliferação do endométrio, e a maturação da mucosa vaginal recebe o nome de fase folicular do ciclo.

O aumento nos níveis de estrógeno induz a glândula hipófise a liberar o hormônio luteinizante (LH), para que o mesmo atue sobre o folículo maduro, resultando na liberação do ovo, período denominado de ovulação, aproximadamente no 14º dia do ciclo, com o pico de produção estrogênica. Porém, com o contínuo aumento do LH e ruptura do folículo, há o desenvolvimento do corpo lúteo, que ajudará a manter elevados os níveis de progesterona. A fase secretória do ciclo torna o endométrio pronto para a implantação do ovo fertilizado (o blastocisto). Como mecanismo retroalimentativo o nível de progesterona inibe, na hipófise e hipotálamo, a secreção de LH e, consequentemente, há a involução do corpo lúteo. Caso não haja fecundação, a progesterona diminuirá a nível insuficiente para manter a integridade do endométrio, até que parte da mucosa comece a descamar, e ocorra a menstruação e, novamente, o ciclo se reinicia.

Caso haja fecundação, o corpo lúteo continua produzindo progesterona até o desenvolvimento da placenta, que quase assume essa função no terceiro mês de gestação.

As respostas às variações hormonais observadas no esfregaço citológico devem ser relatadas em laudo na forma de padrão de trofismo, mesmo que não esteja em questão a avaliação hormonal sistêmica. As características hormonais do esfregaço são importantes nos acompanhamentos da terapia hormonal, na fertilização assistida, na avaliação da função ovariana, no distúrbio menstrual etc.

Para a realização da avaliação hormonal pela citologia é necessário que conste, no inquérito de pré-coleta, informações como idade, data da última menstruação, uso de medicação crônica, procedimento cirúrgico submetido, principalmente ooforectomia ou histerectomia, tratamento com radio ou quimioterapia, inflamação e o tempo decorrido desde o fim do tratamento para o agente infeccioso etc. Não se deve considerar amostras mal fixadas e amostras com inflamação ou lesões pré-malignas ou invasivas para esta avaliação.

A execução da coleta exige que a paciente não apresente inflamação ou qualquer anormalidade. Não pode estar fazendo uso de terapia hormonal ou no período imediato pós-cirurgia. É necessária uma mucosa vaginal saudável, pois a avaliação trabalhará com essa mucosa e não a cervical. A amostra deve ser representada apenas por células escamosas, portanto, devem ser colhidas do terço superior do canal vaginal pelo menos três amostras em períodos diferentes. Esfregaços com amostras do fórnice posterior (fundo de saco) devem ser evitados por indicar ação extrema da atividade hormonal ou perda, diminuindo a precisão da avaliação da atividade gonadal.

Os resultados da avaliação citológica hormonal devem representar o *status* de maturação do epitélio e podem ser expressos em forma de índice, por exemplo, de maturação, que descreve o percentual das células escamosas por 100 células contadas, denominado PIS (P = parabasais, I = intermediárias e S = superficiais) (Quadro 5-1).

Além do índice de maturação, outros são utilizados, como índice cariopictórico, de cornificação, eosinofílico etc.

O estrogênio tem efeito mitogênico, o que induz o amadurecimento do epitélio quando em níveis normais, resultando predominantemente na presença de células superficiais – padrão hipertrófico (Fig. 5-1), enquanto na fase progestogênica, o predomínio será de células intermediárias – padrão hipotrófico (Fig. 5-2); quando na segunda fase do ciclo menstrual e mais acentuadamente na gestação, em graus variados na atrofia e nas alterações do tipo Arias-Stella que ocorrem nas células endocervicais em

QUADRO 5-1 Índices referenciais de maturação celular conforme as fases etárias e ciclo evolutivo

Fases	PIS
Nascimento	0:95:0
Infância	100:0:0
Adolescente	10:90:0
Pré-menarca	0:70:30
Atrofia	70:30:0 ou 30:70:0
Ciclo Menstrual	
Pré-ovulação	0:20:80
Ovulação	0:40:60
Pós-ovulação	0:80:20
Gravidez	0:95:5
Pós-parto imediato	100:0:0
Pós-parto tardio	30:40:30

PIS: P = células parabasais; I = células intermediárias; S = células superficiais.

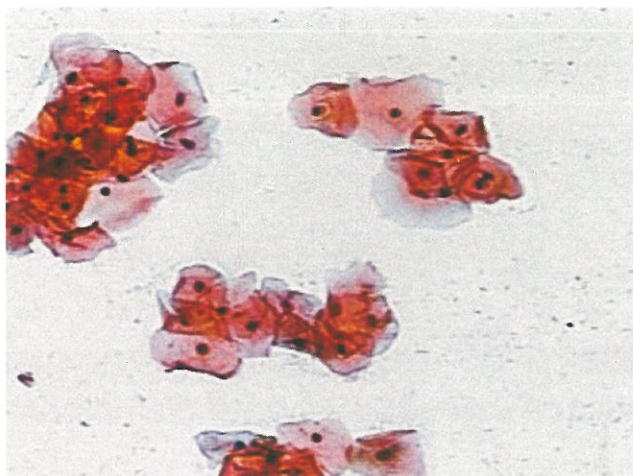


Fig. 5-1. Esfregaço com características hipertróficas. Predomínio de células escamosas, superficiais (Papanicolaou).

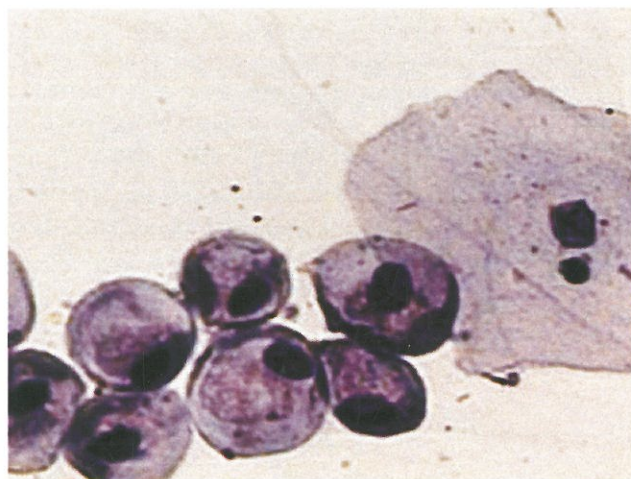
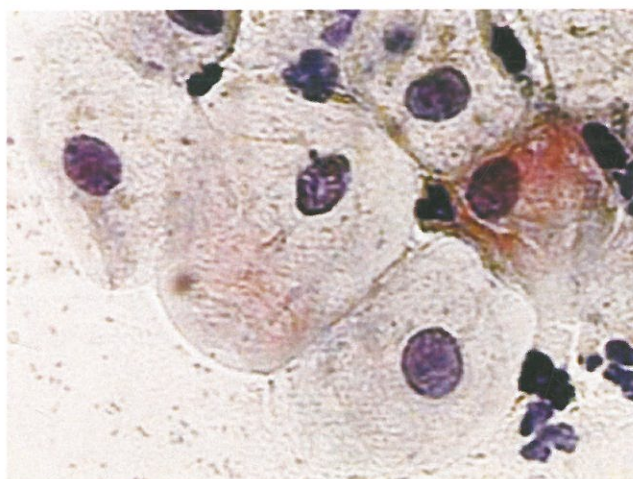


Fig. 5-2. Esfregaço com características hipotróficas. Predomínio de células escamosas, intermediárias (Papanicolaou).

razão do uso continuado de progesterona. Quando as gônadas diminuem ou cessam sua atividade, o epitélio torna-se imaturo e é representado por células profundas do tipo parabasal.

O normotrofismo acontece quando há um equilíbrio de maturação com presença de células escamosas superficiais e intermediárias nos esfregaços – (Fig. 5-3), porém conforme o ciclo menstrual e idade da mulher, observam-se achados citológicos característicos:

- Após o nascimento verifica-se epitélio maturo em decorrência dos hormônios produzidos pela gestante e que atravessam a placenta e ganham a circulação fetal.
- Na infância o padrão atrófico predomina. Após um intervalo aproximado de uma semana os níveis de hormônios circulantes da mãe diminuem, e a implantação da atrofia se estabelece, só terminando na puberdade.
- Na puberdade, meses antes de acontecer a menarca, ou seja, a primeira menstruação, o epitélio vaginal começa a mudar com a implantação da maturação em decorrência do aumento da produção de estrogênio, transformando os esfregaços ricos em células parabasais por células intermediárias e superficiais.

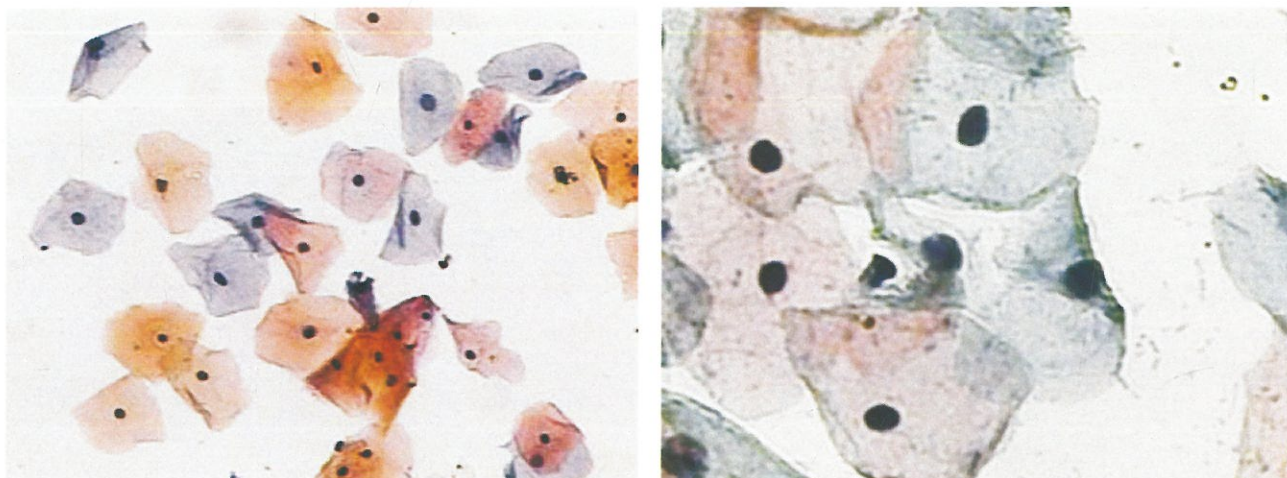


Fig. 5-3. Esfregaço com características normotróficas. Células escamosas, superficiais e intermediárias (Papanicolaou).

- Na fase reprodutiva, com a implantação dos ciclos ovulatórios, algumas características são próprias de cada fase que estão sumarizadas nos Quadros 5-2 e 5-3.

Os ciclos anovulatórios podem ser detectados pela ausência de sinais de atividades da progesterona durante a segunda metade do ciclo e, por isso, são propostas coletas dos dias 22 a 24 do ciclo.

Pílulas contraceptivas compostas de substâncias, tipos estrógeno e progesterona associados, tornam os esfregaços semelhantes aos da fase secretória.

Nos esfregaços de recém-nascidas observa-se certo grau de trofismo em função da atividade hormonal materna, resultando na presença de células superficiais e intermediárias e algumas células naviculares. Após o 15º dia do parto o epitélio perde a capaci-

QUADRO 5-2 Fases do ciclo menstrual: fase menstrual *versus* fase proliferativa

	Início ou Fase Menstrual (1º ao 5º Dia do Ciclo)	Fase Proliferativa (5º ao 10º Dia do Ciclo)
Características	Primeiro dia de sangramento é o primeiro dia do ciclo menstrual	Início com o final do sangramento
Células superficiais	Incomum	Aumentando em número
Células intermediárias	Predomínio de células intermediárias eventualmente agrupadas e margens citoplasmáticas dobradas	Início com predomínio de células intermediárias isoladas com citoplasma ligeiramente enrugado ou em pequenos agrupamentos
Células profundas	Incomum	Incomum
Células glandulares endocervicais	Em agrupamentos compactos	Com citoplasma basofílico, núcleos central e redondo
Células glandulares Endometriais	Semelhante a pequenos histiócitos	Em agrupamentos compactos (<i>exodus</i>)
Hemácias	Numerosas	Diminuindo em número
Leucócitos	Vários	Diminuindo em número
Histiócitos	Vários	Diminuindo em número
Debris celular	Principalmente no final da fase	Diminuindo
Bacilos de Döderlein	Presença escassa	Diminuindo em número
Muco	Abundante	Diminuindo. Com o uso de anticoncepcionais orais torna-se viscoso e opaco

QUADRO 5-3 Fases do ciclo menstrual: fase ovulatória *versus* pós-ovulatória

	Fase Ovulatória (11º ao 15º Dia do Ciclo)	Fase Pós-Ovulatória ou Secretória (16º ao 28º Dia do Ciclo)
Características	Esfregaço limpo. Nesta fase há um pico na concentração de estrógeno (hormônio mitogênico)	Esfregaço sujo, rico em bacilos de Döderlein e citólise
Células superficiais	Predominante. Isoladas, planas, com núcleos picnóticos	Diminuição das células superficiais. Formação de agrupamentos de células superficiais e intermediárias
Células intermediárias	Presente	Predominante, com dobras citoplasmáticas e presença de glicogênio no citoplasma
Células profundas	Ausente	Ausente
Células glandulares endocervicais	Presente	Presente
Células glandulares endometriais	Ausente	Ausente
Hemácias	Raras	Raras
Leucócitos	Raros	Ressurgimento
Histiócitos	Raros	Ressurgimento
Debris celular	Ausente	Ausente
Bacilos de Döderlein	Escassos bacilos de Döderlein densos e extremamente pequenos	Aumentando em número, alongados. Citólise das células intermediárias com núcleos desnudos
Muco	Escasso	Ressurgimento do muco. Espesso. O uso de anticoncepcionais orais produz hiperplasia do epitélio glandular com aumento do muco cervical claro e viscoso

dade de maturação, tornando-se atrófico, somente voltando a amadurecer gradualmente, quando chegar próximo à puberdade e à instalação de ciclos menstruais regulares.

■ ATROFIA

Os esfregaços de padrão atrófico podem ser observados na infância, adolescência, pós-parto, lactação, menopausa, disgenesia ovariana e síndrome de Turner, disfunção hipofisária, ooforectomia bilateral, radiação ou quimioterapia.

Com a chegada na menopausa ou cessação da menstruação há uma progressiva diminuição de células escamosas maduras (intermediárias e superficiais) e aumento das células escamosas profundas (basais e parabasais) nos esfregaços cervicovaginais, bem como diminuição dos bacilos de Döderlein e desenvolvimento de uma flora cocobacilar anaeróbica facultativa. A menopausa se implanta gradativamente e, por isso, os padrões de maturação são variados entre a menopausa inicial até chegar a menopausa avançada.

Principais alterações citológicas:

- Presença de células profundas (basais e parabasais) dispostas isoladamente ou pequenos agrupamentos em monocamadas.
- Acentuada diminuição da taxa núcleo/citoplasma.
- Células parabasais degeneradas com citoplasma basofílico conhecidas, como *Blue Blobs*.

- Células pequenas e com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico denominadas de pseudoparaceratose.
- Fundo do esfregaço granular, *debris* inflamatório, mucos escasso e espesso.

A atrofia também pode provocar um quadro inflamatório, denominado de “vaginite atrófica”, marcada por excesso de células pseudoparaceratóticas, exsudato inflamatório e alterações reativas inflamatórias (Figs. 5-4 e 5-5).

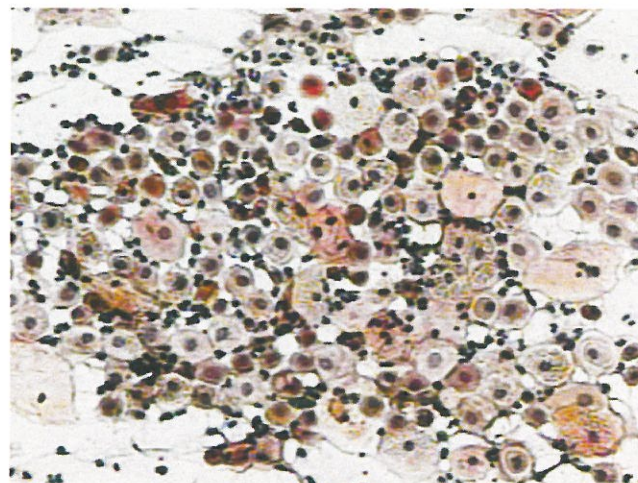
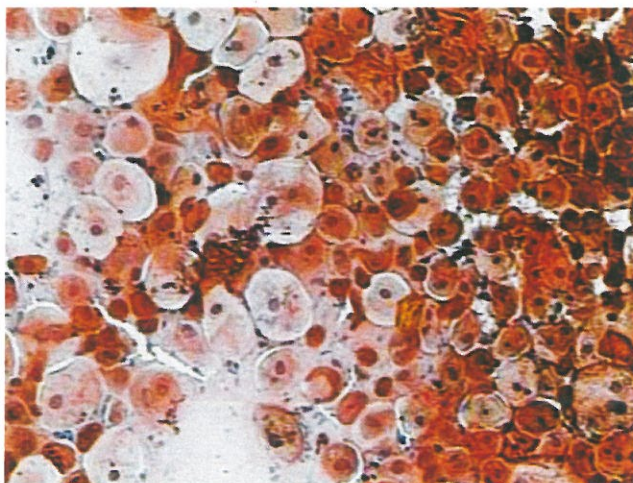


Fig. 5-4. Esfregaço com características atróficas. Várias células pseudoparaceratóticas (células redondas com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico) (Papanicolaou).

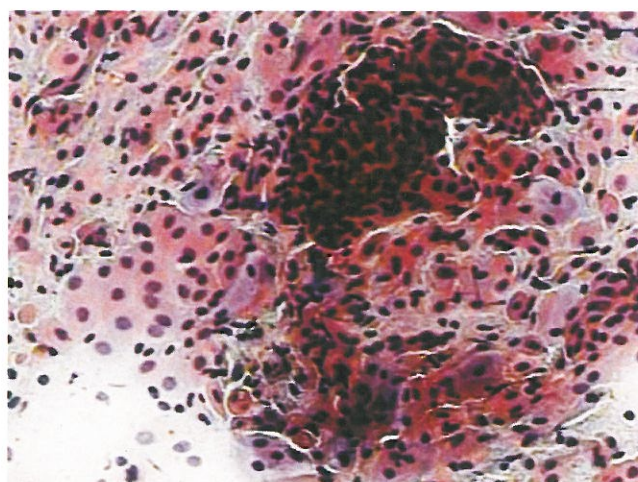
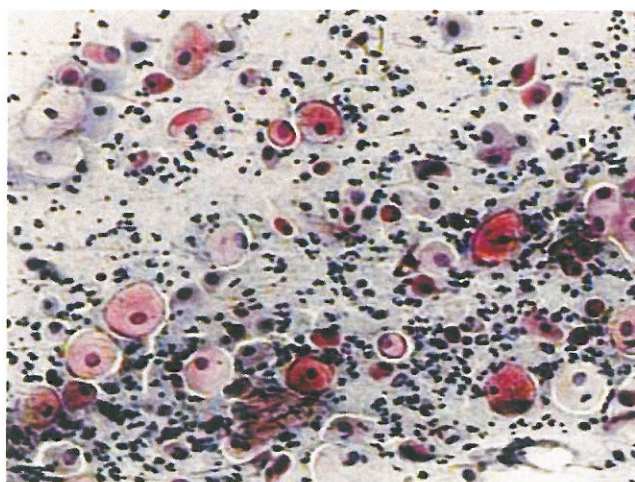


Fig. 5-5. Esfregaços atróficos. À direita células pseudoparaceratóticas dispostas separadamente com abundante exsudato inflamatório. À esquerda verificar a disposição em aglomerados de células pseudoparaceratóticas.

O uso de digitálicos pode alterar o padrão de trofismo, levando a um esfregaço do tipo estrogênico, principalmente se o uso for continuado de 2 anos ou mais.

- **GRAVIDEZ** Com a gravidez os ciclos menstruais cessarão, e o esfregaço cervicovaginal reproduzirá a atividade da secreção de gonadotrofina coriônica pela placenta; e progesterona e estrogênio pelos ovários. Os esfregaços são caracterizados por:
 - Raras células superficiais.
 - Aglomerado de células intermediárias naviculares (com dobras citoplasmáticas).

- Células deciduais isoladas ou agrupadas.
- Flora lactobacilar com citólise.
- Havendo deficiência de ácido fólico ocorrerá em aumento do tamanho celular e núcleo. Ocasionalmente binucleações. Neutrófilos multilobulados com aproximadamente 7 lobos.

Na reação Arias-Stella – em células endometriais e endocervicais: células grandes, núcleos grandes hipercromáticos e multilobulação. Nucléolo proeminente.

Em decorrência do aumento do estímulo hormonal durante a gravidez, alterações morfológicas nas células endometriais estromais estão presentes. Essa reação denominada decidual é observada no pós-parto, pós-aborto e podem indicar reação decidual ectópica ou pólipos endocervicais, caracterizado pela presença de células deciduais. As células trofoblásticas raramente são encontradas na gravidez normal.

■ PÓS-PARTO

Fase em que o padrão de esfregaço é atrófico, com predomínio de células profundas, raras células intermediárias com pouco glicogênio.

■ LACTAÇÃO

Na lactação é frequente encontrar esfregaços hipotróficos e atróficos em 85% das mulheres em razão dos altos níveis de prolactina, inclusive com células pseudoparacercatóticas; vários polimorfonucleares e predomínio de células escamosas parabasais; entretanto, essas características podem variar entre as mulheres.

■ DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

A deficiência de ácido fólico na anemia megaloblástica é encontrada, principalmente, em mulheres na pós-menopausa e gestantes. O quadro citológico compreende:

- Células escamosas e endocervicais aumentadas em tamanho.
- Bi ou multinucleação.
- Amoldamento nuclear.
- Citoplasma discretamente vacuolizado, policromasia.

■ INDICAÇÕES DA AVALIAÇÃO HORMONAL PELA CITOLOGIA

Com a introdução das metodologias específicas para as dosagens hormonais e os diagnósticos por imagem, a citologia hormonal diminuiu sua demanda, entretanto, continua sendo utilizada para avaliação da função ovariana, principalmente no período fértil, na menopausa e pós-menopausa, depois da histerectomia, nos distúrbios menstruais, determinação da ovulação, distúrbios hormonais por placentas, ovários e outros órgãos. Também na gestação, tumores, acompanhamento das terapias hormonais e, principalmente, na fertilização assistida.

INFECÇÃO E INFLAMAÇÃO

A inflamação ou processo inflamatório é uma resposta complexa que se desenvolve em detrimento de agentes agressores teciduais. Como resposta há formação de capilares, ativação e migração celular (leucócitos, macrófagos, plasmócitos) para o local da inflamação e reações tóxicas e sistêmicas. Podem ocorrer modificações de estrutura dos epitélios, como: hiperplasia, metaplasia, fenômenos de reparação e alterações morfológicas variadas, algumas comuns a todas as inflamações, outras representando modificações específicas do agente e, na citologia, às vezes, é possível detectar o agente causal.

Os principais sintomas da inflamação do trato genital que levam a paciente ao consultório médico são prurido e leucorreia. Sua suscetibilidade pode variar com a idade e a localização anatômica, gravidez, traumas teciduais (erosão, ulceração, relação sexual, prolapso uterino, DIU, duchas vaginais, abortos), imunodepressão (AIDS, transplantados). É classificada como aguda, quando na presença de exsudato rico em leucócitos polimorfonucleares; ou crônica, com a presença de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, células plasmáticas e histiócitos.

Ao nível tecidual as respostas podem ser representadas por aumento da maturação celular (leucoplasia), alterações proliferativas, como hiperplasia das células basais (biópsias cervicais) e transformações (metaplasia e epidermização). Há, também, fenômenos de reparação, como destruição celular, proliferação fibroblástica, formação de neocapilares, leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, macrófagos mono ou multinucleados (granuloma de reparação).

■ PAPEL DA CITOLOGIA NAS INFLAMAÇÕES

A citologia pode reconhecer as lesões inflamatórias, avaliar a intensidade da reação, evolução e, quando possível, determinar o agente etiológico. As inflamações detêm grande parte da rotina de um serviço de citologia clínica do trato genital feminino, e suas etiologias são diversas, podendo ou não evoluir para lesões mais significativas. Quase todas as inflamações produzem alterações celulares que são detectadas nas células esfoliadas, como erosão ou ulceração.

■ SINAIS CITOLÓGICOS NA INFLAMAÇÃO – REATIVIDADE

São alterações celulares reativas de natureza benigna, associadas à inflamação, radiação, dispositivo intrauterino (DIU) ou outras causas inespecíficas.

Nos processos inflamatórios nem sempre é possível constatar todas as alterações citológicas em uma mesma amostra, o importante é o citologista verificar o conjunto das alterações presentes e compará-las à normalidade celular, discernindo se há ou não inflamação, mesmo na ausência do agente causal e, quando necessário, informar se a paciente deverá ser investigada por outra metodologia. Em alguns casos é possível observar ainda ausência da resposta inflamatória e presença de agente inflamatório; ainda assim deve ser descrito no laudo citológico, uma vez que o sistema imunológico poderá reagir de forma incomum à presença de um agente infeccioso. As características da inflamação estão sumarizadas no Quadro 6-1.

■ REPARO TÍPICO OU REGENERAÇÃO

Quando o epitélio escamoso sofre lesão, seja por inflamação, biópsia ou procedimentos clínicos, o processo de regeneração se estabelece, visando à reparação do tecido danificado. Esse processo é denominado “reparo”. Suas características citomorfológicas estão apresentadas no Quadro 6-1.

Uma forma de facilitar o entendimento da presença de reparo no esfregaço é a adoção de um questionário de coleta bem elaborado ou informações clínicas obtidas pelo médico responsável e postas na solicitação da coleta citológica, e até mesmo informações de colposcopia prévias.

No reparo típico é possível encontrar qualquer uma das alterações descritas na inflamação; no entanto, as células ocorrem em planos de uma única camada com limites citoplasmáticos distintos (em comparação com o aspecto sincicial de algumas lesões de alto grau e tumores), com preservação da polaridade nuclear e figuras mitóticas típicas. Não encontramos, geralmente, células isoladas com alterações nucleares. O citologista deverá estar atento ao padrão do reparo (reparo típico), pois as alterações podem mimetizar lesões neoplásicas.

QUADRO 6-1 Características citomorfológicas da inflamação *versus* reparo típico

Inflamação	Reparo
Celularidade moderada a alta	Celularidade alta
Células dispostas isoladamente ou em pequenos folhetos planos	Agrupamento celular plano, grande, contendo células imaturas com ou sem sobreposição. Rara presença de células isoladas. Os agrupamentos apresentam arranjo regular, polaridade conservada, sem sobreposição
Discreto aumento celular	Aumento celular
Citoplasma anofílico ou metacromático, vacuolização ou halos perinucleares, mas sem espessamento periférico	Citoplasma abundante, cianofílico ou policromático e vacuolado Margens celulares bem definidas. Halo perinuclear
Aumento nuclear (de 1 a 2 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária). Núcleos redondos, contornos lisos, vesiculares, discreta hiper cromasia e binucleação	Núcleo aumentado e redondo com membrana delgada, bi ou multinucleação, cariorrexe, cariólise, cariopichnose
Hiper cromasia discreta com distribuição da cromatina homogênea de granações finas. Ausência de mitoses	Cromatina fina Presença de mitoses
Nucléolos únicos ou múltiplos destacados	Nucléolos único ou múltiplos e proeminentes. Macronúcleolos proeminentes
Aumento da relação núcleo/citoplasma	Baixa relação núcleo/citoplasma
Vários a numerosos polimorfonucleares	Presença de polimorfonucleares
Diversas origens: agentes químicos, físicos, microrganismos etc.	Pode mimetizar lesões neoplásicas, por exemplo, carcinoma escamoso não ceratinizado

As Figuras 6-1 a 6-9 representam alterações reativas inflamatórias e reparo típico.

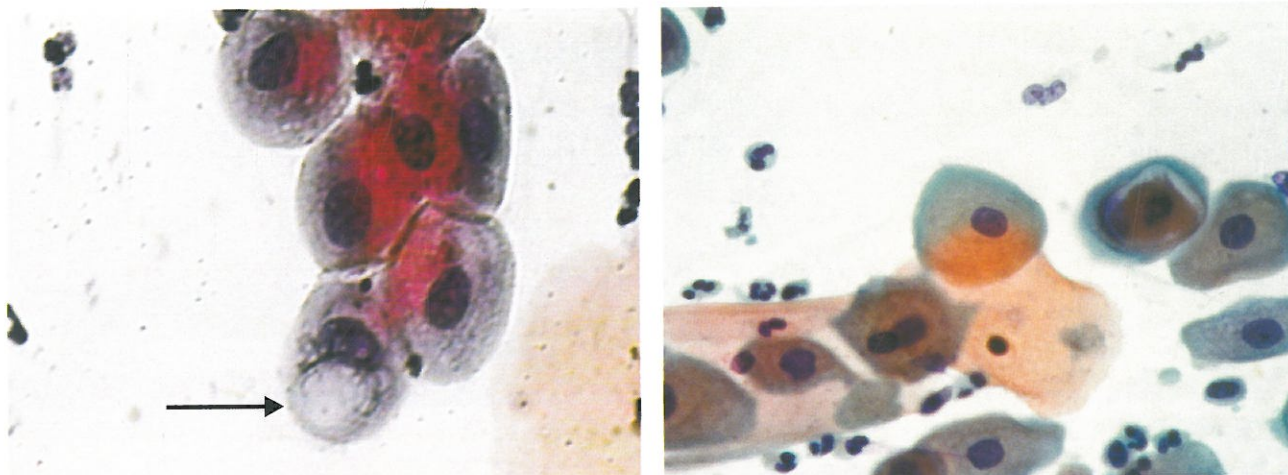


Fig. 6-1. Anofilia (metacromasia), binucleação e um vacúolo (seta) (Papanicolaou).

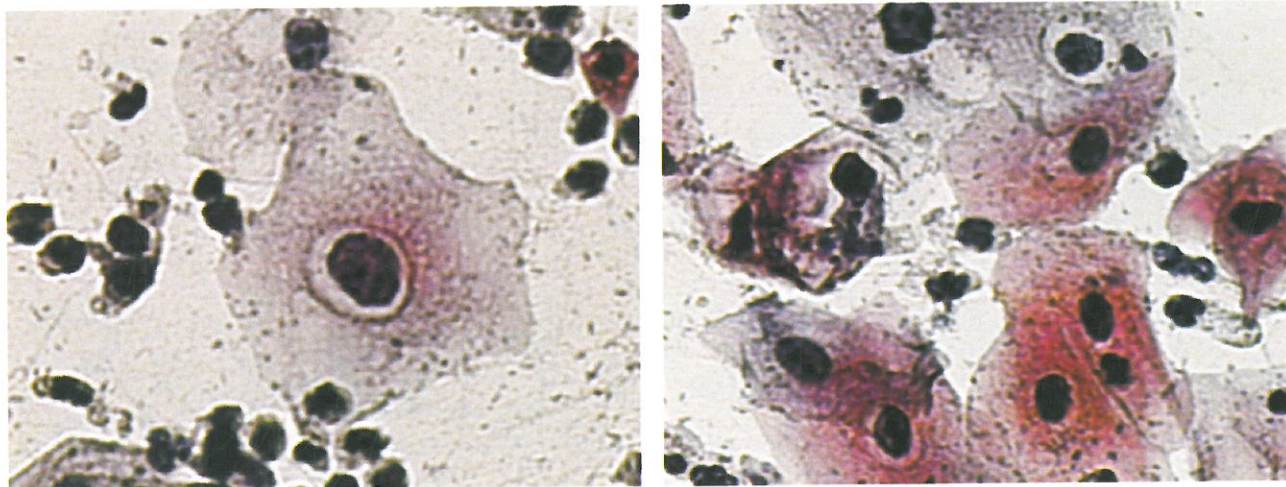


Fig. 6-2. Halo perinuclear (Papanicolaou).

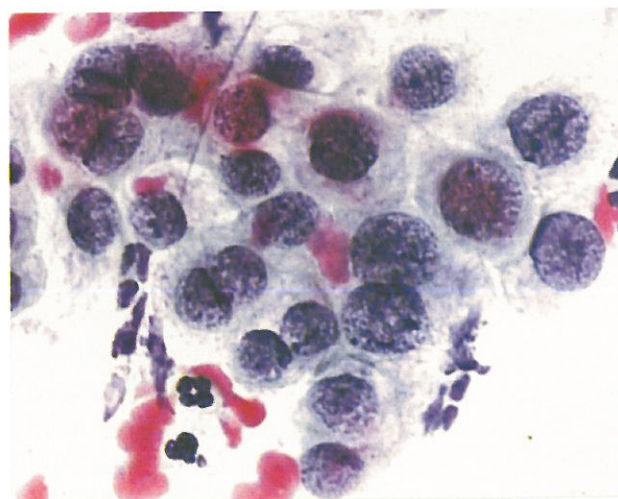


Fig. 6-3. Sinais citológicos na inflamação. Núcleos intumescidos com cromatina granular (Papanicolaou).

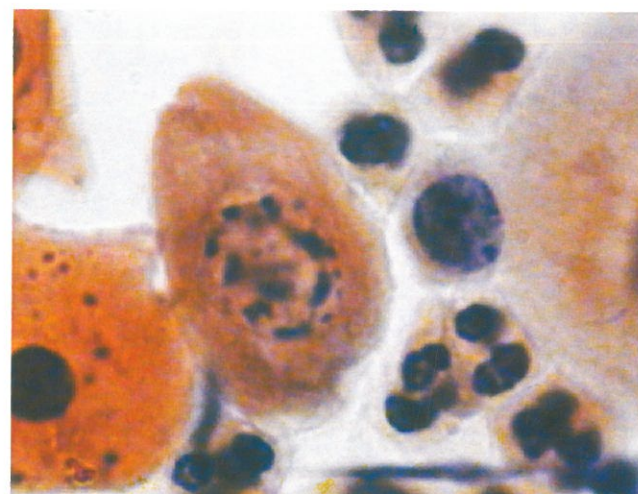
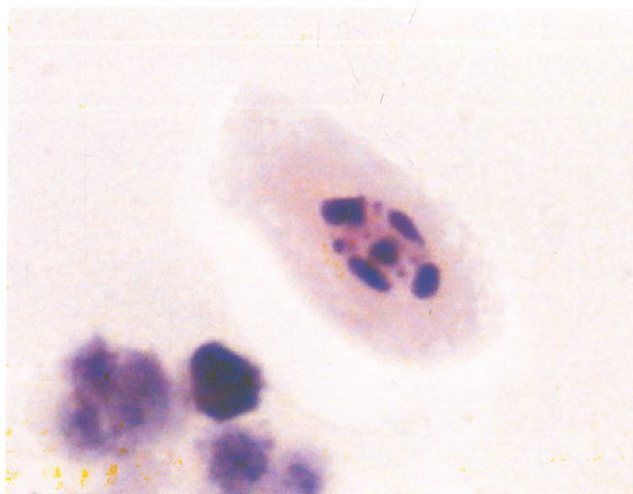


Fig. 6-4. Cariorrexe – núcleos fragmentados (Papanicolaou).

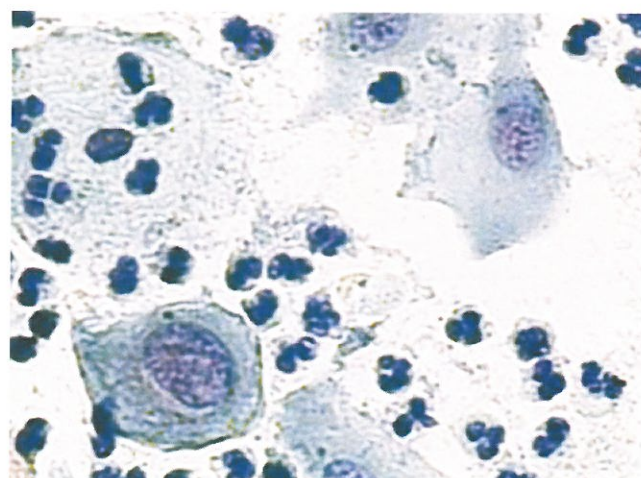
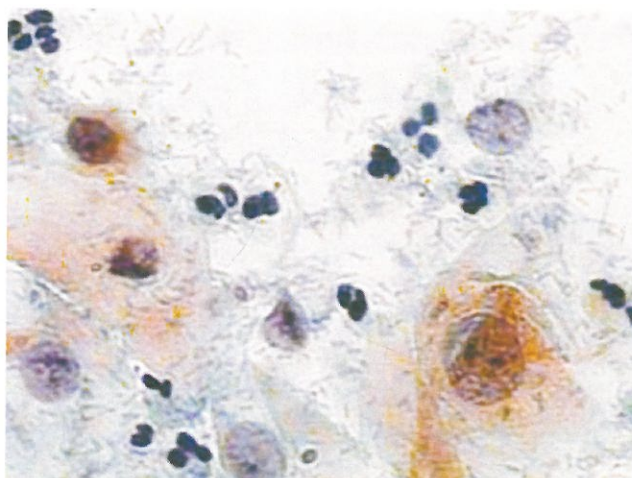


Fig. 6-5. Alterações reativas inflamatórias. Núcleos aumentados. Variação do tamanho nuclear (anisonucleose) (Papanicolaou).

■ EXSUDATO INFLAMATÓRIO

O exsudato inflamatório é complementar na análise inflamatória, mas nem sempre está evidente. É representado por leucócitos (polimorfonucleares, linfócitos), hemácias (hemossiderina), histiócitos, macrófagos, necrose celular (Fig. 6-7).

A necrose celular pode aparecer acompanhada de hemácias, hemossiderina, polimorfonucleares, linfócitos, histiócitos e restos celulares, dificultando a visualização dos sinais citomorfológicos. Preconiza-se nova coleta com a retirada do excesso de exsudato para minimizar seus efeitos em dificultar a leitura através do uso de gaze e pinça ginecológica (pinça de Cheron) suavemente. Retirado o excesso, realiza-se a coleta normalmente.

Em algumas pacientes idosas e imunossuprimidas, por exemplo, é possível que o exsudato inflamatório não esteja evidente, provocando no citologista desconfiância sobre o verdadeiro quadro inflamatório, portanto, devem-se considerar as características citomorfológicas em primeiro lugar, seguidas da presença ou não do agente inflamatório e presença de leucócitos e hemácias. Nos casos das infecções por *Mycoplasmas* urogenitais, por exemplo, não é possível visualizar o agente pela microscopia óptica,

Fig. 6-6. Reparo típico. Células dispostas em agrupamentos semelhantes a um cardume (preservação de polaridade). Figura superior com recorte de mitose e cariorrexe (Papanicolaou).

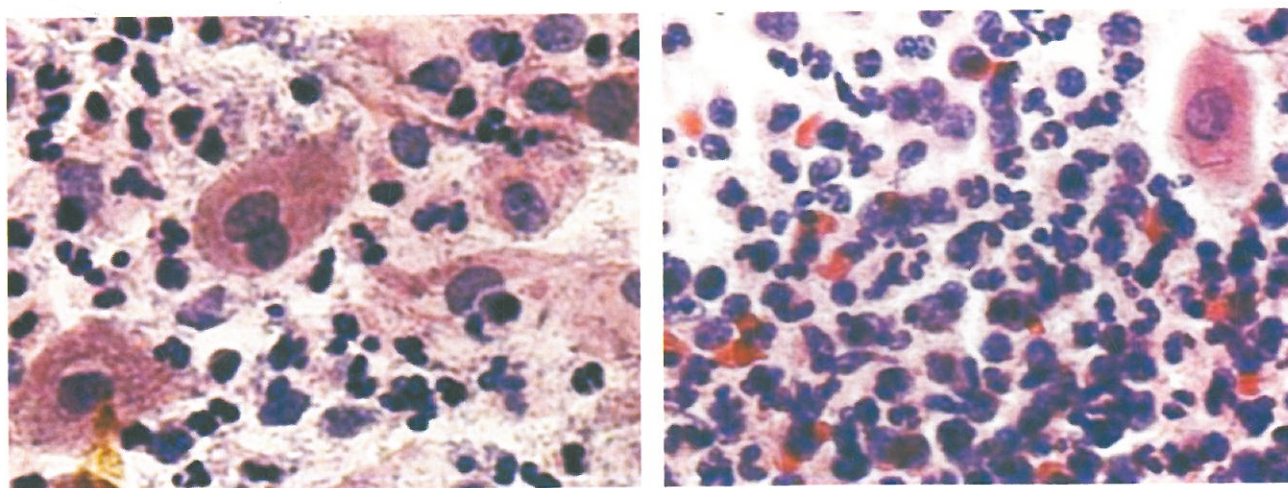
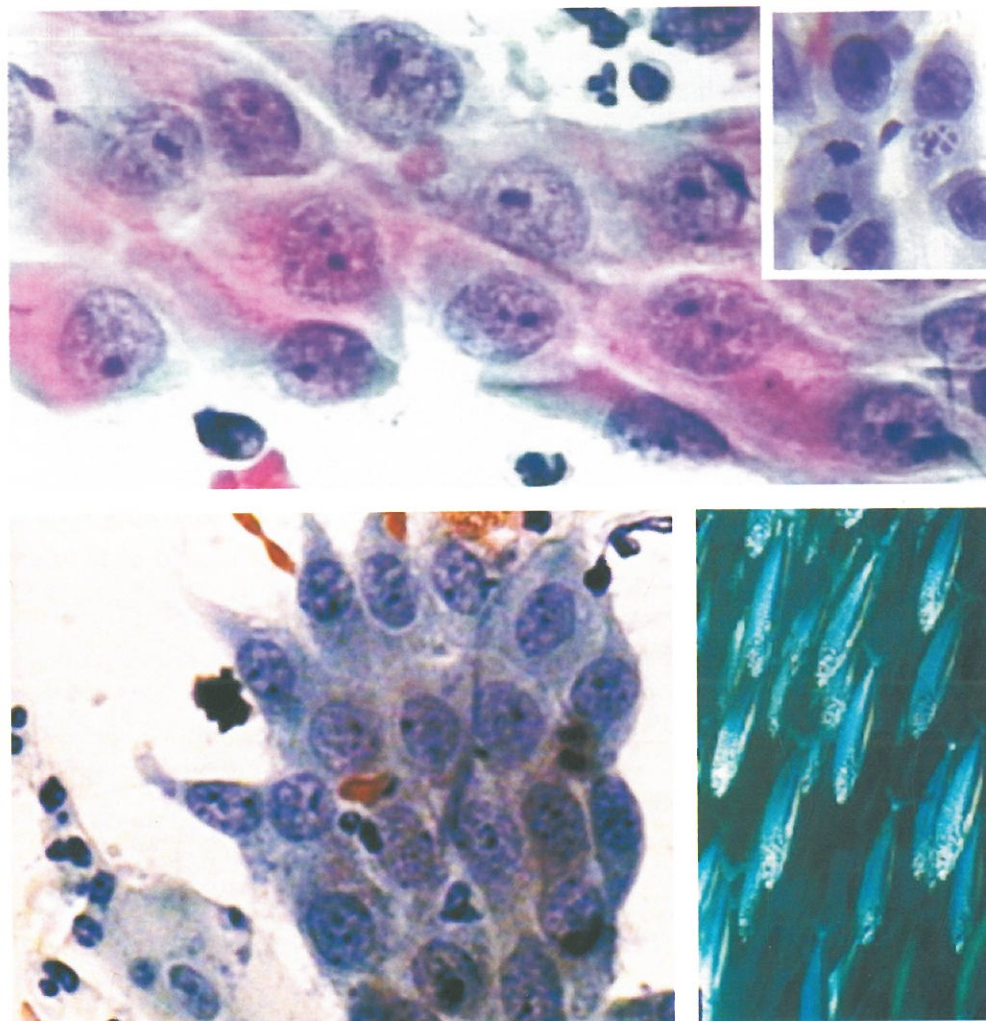


Fig. 6-7. Sinais citológicos na inflamação. Exsudato inflamatório constituído por vários polimorfonucleares e restos celulares (debris) (Papanicolaou).

nem sinais citomorfológicos, apenas um quadro inflamatório inespecífico que, em concordância com o aspecto geralmente amarelado da secreção, poderá indicar a suposta infecção, e o citologista deverá sugerir a pesquisa pela bacteriologia.

Ao contrário de algumas análises laboratoriais, os polimorfonucleares não são indicativos diretos de inflamação, mas sim coadjuvantes. Portanto, não se deve tomar por base sua presença exclusiva para afirmar um processo inflamatório inespecífico. Se a coleta for realizada com muita secreção, principalmente da região do fundo de saco (fórnice posterior), esta se apresentará com uma quantidade relevante de polimorfonucleares e restos celulares. Todavia, se houver leucócitos em excesso, o citologista deverá procurar as alterações citomorfológicas e aspecto da secreção para concluir seu laudo. Na ausência do agente inflamatório e presença de morfologia inflamatória, deve-se relatar em laudo: “presença de alterações inflamatórias inespecíficas”.

■ HIPERCERATOSE

A ceratinização do epitélio da cérvix é denominada hiperkeratose, marcada pelo surgimento de placas brancas, denominadas leucoplásicas ou áreas de ceratinização, mais bem visualizadas pela colposcopia após o uso do ácido acético diluído. É caracterizada pela presença de células anucleadas do tipo superficiais eosinofílicas e tem como causa a irritação crônica (Fig. 6-8).



Fig. 6-8. Esfregaço endocervical com agregados de células escamosas anucleadas: hiperkeratose (Papanicolaou). (Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1>).

Atenção deve ser dada quando na presença das células anucleadas, pois poderá indicar que a coleta foi realizada da parte mais distal da vagina ou próxima à vulva. Portanto, a presença das células anucleadas só deve ser mencionada se aparecer em quantidade considerável e quando, no ato da coleta, for verificada área de ceratinização geralmente associada à HSIL.

■ PARACERATOSE

Também causada por irritação crônica, é caracterizada pela presença de células escamosas dispostas isoladamente ou agrupadas com núcleo pequeno, uniforme, picnótico, central e citoplasma eosinofílico (Fig. 6-9). Sua presença está destacada em pacientes com história de displasia (SIL), o que sugere maior atenção e acompanhamento.

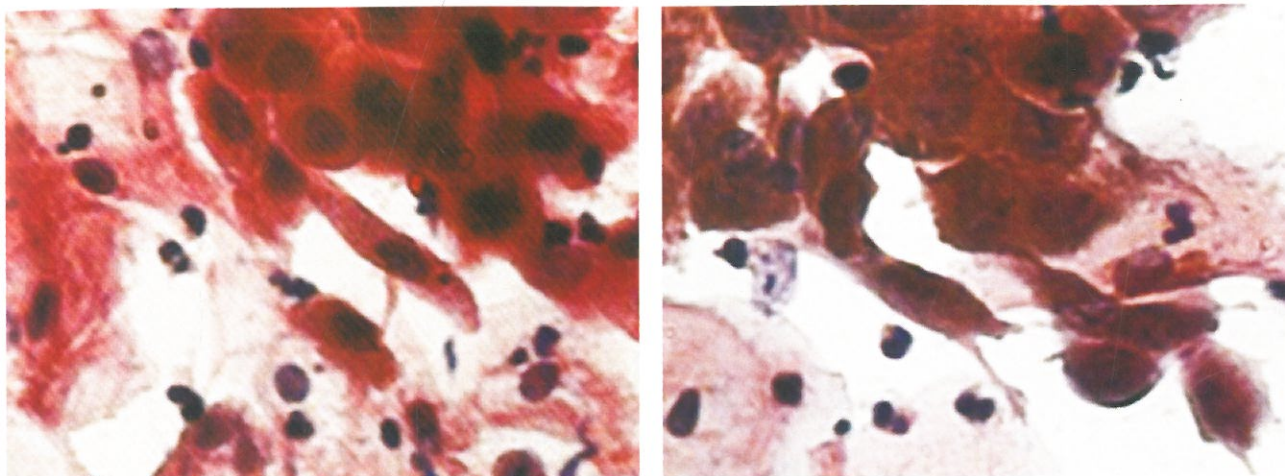


Fig. 6-9. Paraceratose caracterizada por células com citoplasmas ceratinizados e núcleo picnótico (Papanicolaou).

■ FLORA VAGINAL NORMAL, AGENTES INFECCIOSOS E INFLAMATÓRIOS

Além de agressões causadas por fatores químicos e físicos, alguns microrganismos podem colonizar a microbiota vaginal, porém alguns são agentes inflamatórios (bactérias, vírus, fungos e protozoários). O termo “vaginite” identifica as inflamações por agentes diversos.

A flora vaginal normal é composta por bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas comensais, como lactobacilos, peptococos, peptostreptococos e fungos, sendo predominante a presença dos bacilos de Döderlein (lactobacilos) (Fig. 6-10), responsáveis pela manutenção do pH intravaginal levemente ácidos, criando uma barreira para o desenvolvimento de infecções microbianas. A flora vaginal poderá sofrer modificações com o decorrer do ciclo menstrual, bem como nos processos de declínio imunológico.

Os bacilos de Döderlein são bacilos Gram-positivos espessos, que variam de tamanho, e têm margens arredondadas, e que se coram sempre em tons de púrpura no Papanicolaou. Geralmente estão associados ao processo de citólise pelo consumo do glicogênio existente no citoplasma das células intermediárias, convertendo-o em ácido

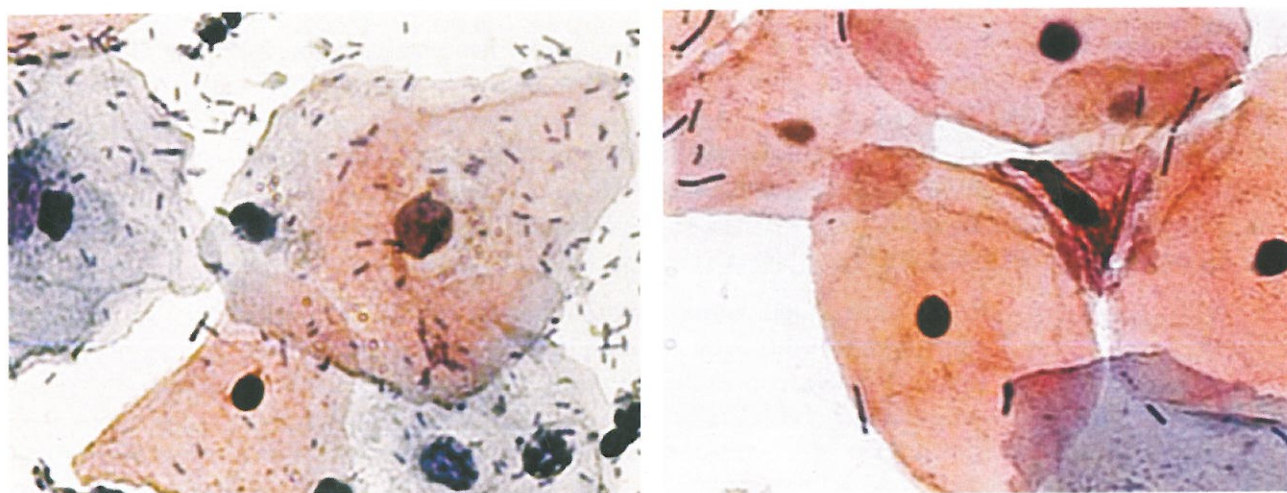


Fig. 6-10. Lactobacilos (bacilos de Döderlein) corados em púrpura, espessos, com margens arredondadas e variação de tamanho (comprimento), característica que ajuda na diferenciação com os bacilos infectantes (Papanicolaou).

lático e, conseqüentemente, envolvidos na manutenção do pH vaginal em aproximadamente 3,9 a 4,2. A citólise é marcada pela presença de fragmentos citoplasmáticos e núcleos desnudos (Fig. 6-11). Destaca-se na segunda fase do ciclo menstrual (fase progestagênica) e na gravidez, época onde acontece intensa atividade progestagênica. A citólise apresenta um fundo limpo, o que a diferencia da autólise em que a destruição do citoplasma por outros agentes vem acompanhada de numerosos agentes inflamatórios. A manutenção do pH levemente ácido dificulta o desenvolvimento das infecções bacterianas, principalmente do tipo Gram-negativas, que se exacerbam em pH alcalino, provocando infecções e inflamações.

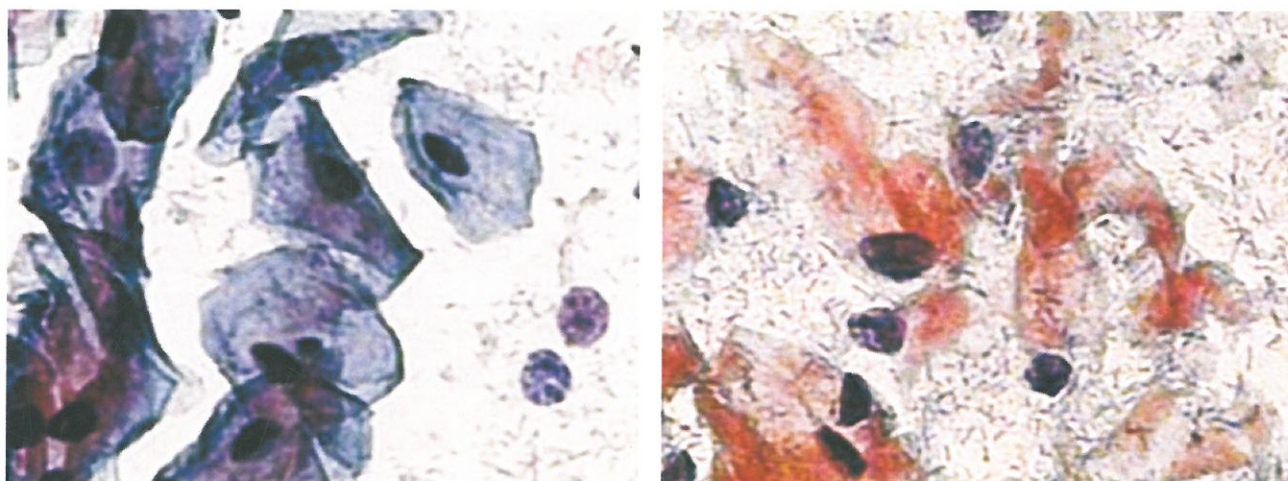


Fig. 6-11. Lactobacilos (bacilos de Döderlein) em processo de citólise marcada por vários núcleos desnudos e restos de citoplasmas ao fundo do esfregaço (Papanicolaou).

A intensa citólise deve ser comunicada em laudo, porque poderá produzir um corrimento esbranquiçado que, ao decorrer do ciclo menstrual, desaparecerá, não sendo necessárias medidas terapêuticas, salvo em alguns casos em que a exacerbação da flora e conseqüente abundância de secreção (vaginose citolítica) conduzem a administração de um agente neutralizador do pH vaginal.

Aproximadamente 1/3 dos esfregaços apresenta a flora composta por bacilos de Döderlein e cocos. Estes microrganismos não podem ser precisamente identificados com a citologia, porém, quando vistos, devem ser citados. Alguns cocos podem provocar a morte do recém-nascido. Essa flora “mista” pode ser encontrada mesmo na ausência de um quadro de inflamação. Para melhor avaliação da flora, recomenda-se o uso da lente objetiva de imersão (100×).

■ GARDNERELLA VAGINALIS (VAGINOSE)

É uma bactéria Gram-variável, de morfologia cocobacilar, caráter anaeróbico, que pode estar associada a outras bactérias do tipo *Prevotella sp.*, *Bacterioides sp.*, *Mobiluncus sp.*, *Peptostreptococcus* entre outros. Afeta milhões de mulheres, aproximadamente 35% das que procuram clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e, no mínimo, 5 a 15% das que procuram atendimento ginecológico de rotina. Essa bactéria adere-se à superfície das células escamosas, formando uma granulação cianofílica conhecida como “células-alvo” (*clue cells*) (Fig. 6-12). Sua presença em excesso modifica a flora vaginal normal, elevando o pH vaginal para aproximadamente 5,0 a 5,5.

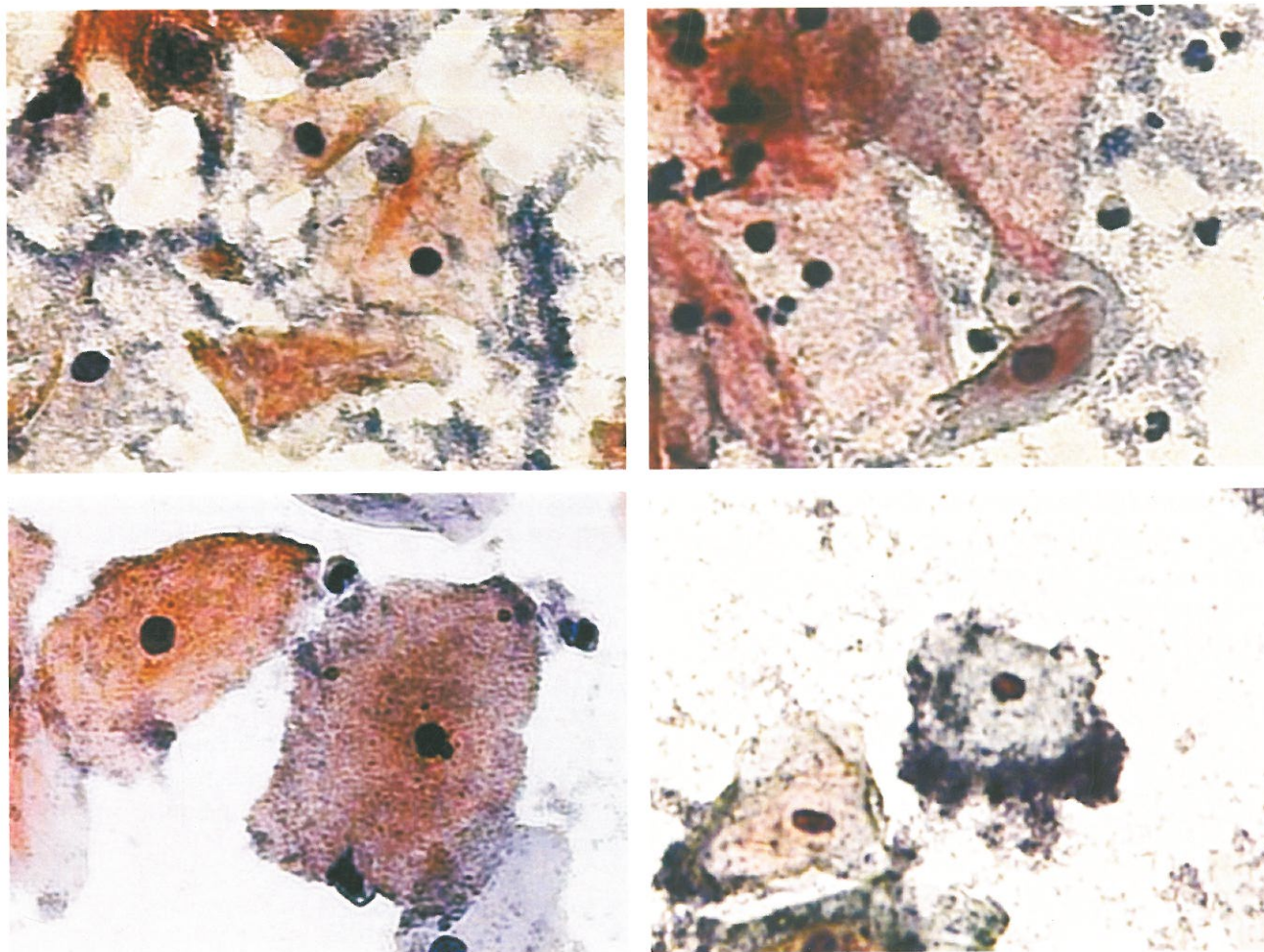


Fig. 6-12. *Gardnerella vaginalis* (vaginose). Células-alvo (clue cells) (Papanicolaou).

Em alguns casos é possível encontrar ausência de lactobacilos e raros polimorfonucleares. A infecção foi descrita pela primeira vez por Gardner e Dukes, em 1955. Na maioria das vezes é assintomática ou aparece em forma de corrimento vaginal amarelo opalescente, homogêneo e com odor. O teste do hidróxido de potássio (KOH) a 10% é uma forma de detecção, onde, ao colocar uma gota da solução em contato com a secreção, produzir-se-á odor de peixe podre em decorrência da produção de amina que se desprende.

■ **MOBILLUNCUS**

É um bacilo anaeróbico, Gram-negativo ou variável, móvel, com extremidades afiladas e que muitas vezes aparece na companhia da *Gardnerella vaginalis* e se diferem por serem mais compridos, de tamanho homogêneo e levemente curvos. Para diferenciação sugere-se o uso da lente objetiva de imersão (100×). Pode ser resistente ao metronidazol, muito utilizado no tratamento da vaginose e sensível à ampicilina ou à amoxicilina (Fig. 6-13).

■ **MYCOPLASMA E UREAPLASMA**

Embora não seja possível identificá-los pela microscopia óptica, é importante o citologista ter conhecimento destes microrganismos. Cerca de 15 a 95% das mulheres sexualmente ativas são portadoras de *Mycoplasmas* urogenitais. São causadores de infecções urinárias, doença inflamatória pélvica, infecções puerperais, aborto habitual e esterilidade por alteração dos espermatozoides.

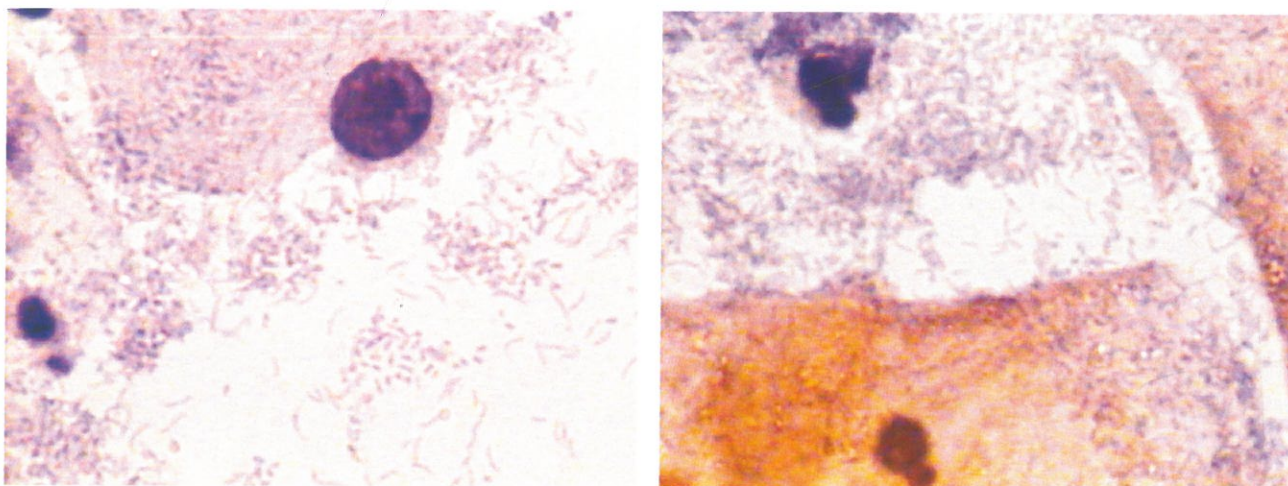


Fig. 6-13. *Mobilluncus*. Bacilos levemente curvados com extremidades afiladas corados em púrpura (Papanicolaou).

Pertencem à família de pequenas bactérias, são os menores microrganismos de vida livre (0,2 a 0,7 μm), sem parede celular; portanto, não são visíveis pela coloração de Gram. Aproximadamente 1 em 6 adultos sexualmente ativos porta o *Mycoplasma hominis*, e aproximadamente mais da metade o *Ureaplasma urealyticum*.

Para o diagnóstico de sua infecção faz-se necessária a cultura em meios especiais. Na citologia, quando da presença de alterações celulares e abundante exsudato inflamatório sem a presença de um agente causal, é interessante sugerir pesquisa para *Mycoplasma* urogenitais, bem como para *Chlamydia trachomatis*.

■ COCOS GRAM-POSITIVOS

Peptococos e Peptostreptococos são cocos Gram-positivos anaeróbios obrigatórios e pertencem à flora normal da boca e do trato respiratório superior, do intestino e da vagina. Portanto, só devem ser relatados quando predominantes na microbiota vaginal (Fig. 6-14).

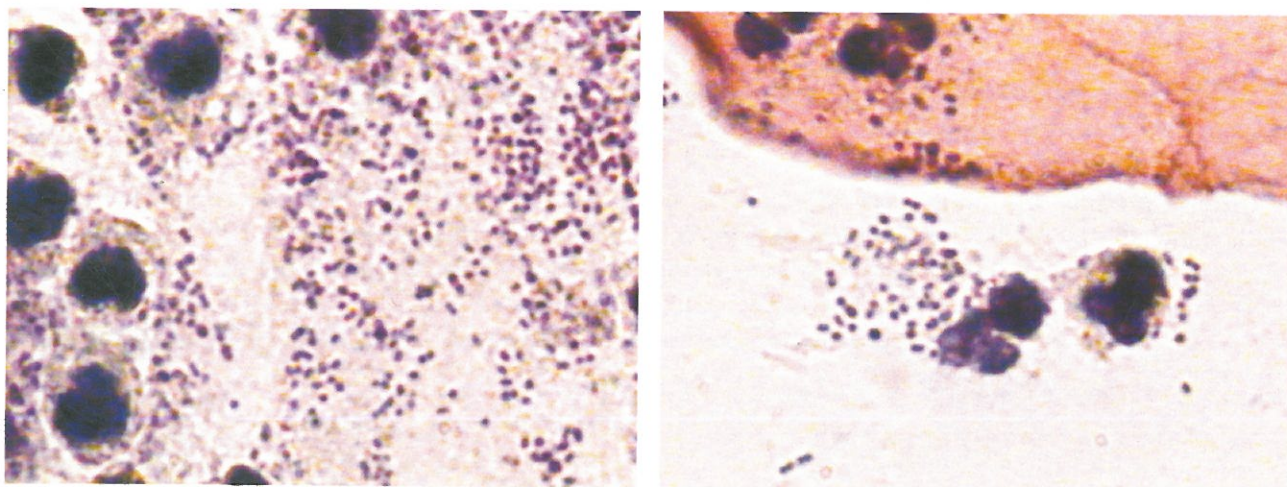


Fig. 6-14. Bactérias cocoides. Podem aparecer dispostas isoladamente, aos pares ou em cachos (Papanicolaou).

■ COCOS GRAM-NEGATIVOS

Os gonococos representados pela *Neisseria gonorrhoeae* são responsáveis por abundante exsudato inflamatório (purulento) ou, em alguns casos, podem ser assintomáticos. Pode desenvolver cervicite, bartolinite, abscesso tubo-ovariano ou peritonite. Nas parturientes infectadas o recém-nascido pode desenvolver conjuntivite, podendo levar à cegueira. É considerada uma DST.

São cocos Gram-negativos, ovalados ou riniformes, dispostos frequentemente aos pares. São frágeis e fastidiosos, não resistem à desidratação e são aeróbios.

Nos esfregaços cervicais observam-se numerosos polimorfonucleares, alguns com diplococos intracitoplasmáticos, porém a confirmação deverá ser feita com o exame bacterioscópico e cultivo em meio específico.

■ CHLAMYDIA TRACHOMATIS

É classificada como bactéria porque apresenta tanto DNA como RNA, mas também mostra características de vírus por crescer intracelularmente. É Gram-negativa, extremamente pequena e responsável pelo tracoma, conjuntivites, linfogranulomatose venérea (moléstia de Nicolas Favre), colpites, uretrites e salpingites. É possível que a portadora desenvolva esterilidade. A infecção também pode ser assintomática em mais de 70% dos casos.

Apesar de serem intracitoplasmáticas, apresentam parede celular sem peptidoglicano, não conseguem sintetizar ATP, não apresentam enzimas oxidativas, como as flavoproteínas e os citocromos, e não conseguem se replicar extracelularmente. O ciclo de vida é de, aproximadamente, 35 horas. O diagnóstico deve ser feito por cultura, metodologias imunológicas e moleculares.

Na citologia os sinais são caracterizados pela presença de células em metaplasia escamosa e glandulares com inclusões intracitoplasmáticas do tipo vacúolo redondo e bem delimitado, contendo em seu interior largas inclusões eosinofílicas (Fig. 6-15).

No trato genital feminino a *Chlamydia* tem preferência pela região da junção escamocolumnar (JEC), geralmente acompanhada de infiltrado constituído por numerosos polimorfonucleares e células metaplásicas infectadas com grande tamanho, aumento do volume nuclear, multinucleação, hipercromasia e hipertrofia nuclear.

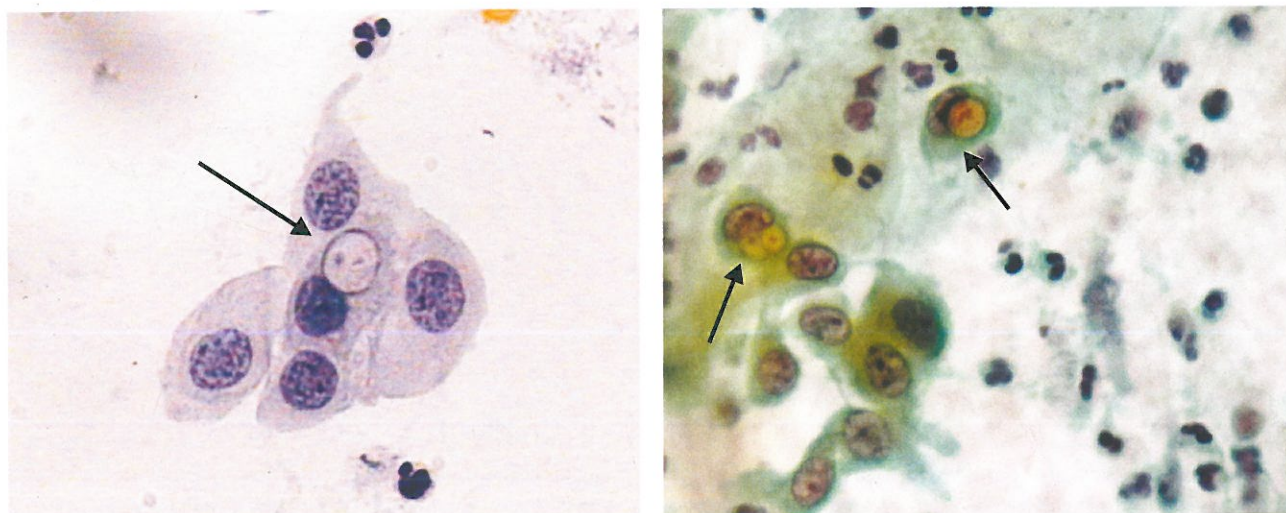


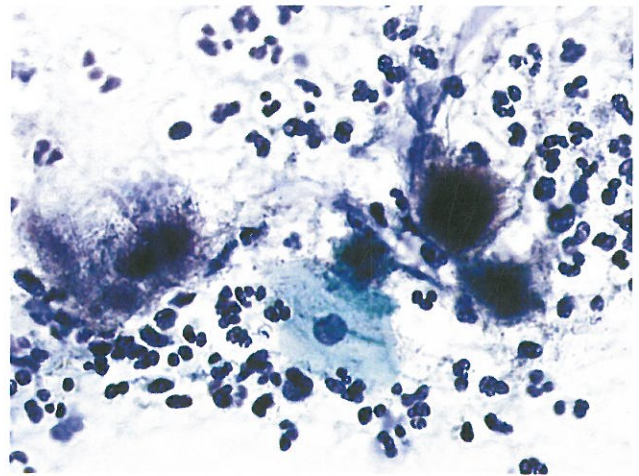
Fig. 6-15. *Chlamydia trachomatis* (setas) – vacúolos intracitoplasmáticos com inclusões (Papanicolaou).

■ ACTINOMYCES

São bactérias Gram-positivas, filamentosas, ramificadas e anaeróbicas muito comuns em mulheres que fazem uso de DIU. As infecções provocadas por elas geralmente são assintomáticas, benignas, mas podem levar à formação de abscessos pélvicos responsáveis por esterilidade.

Estruturalmente mostram-se compostas por aglomerados densos e arredondados de filamentos dispostos em todos os sentidos e que se coram em azul, marrom ou violeta, semelhante a um novelo de algodão. Acompanha vários polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos e raros histiócitos gigantes (Fig. 6-16).

Fig. 6-16. *Actinomyces*. Agregados típicos de material com pseudofilamentação. Esfregaço de mulher com um DIU.
(Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1.>)



■ LEPTOTHRIX

É uma estrutura filamentosa, isolada, Gram-negativa e anaeróbica. Estão presentes, frequentemente, em infecções por *Trichomonas vaginalis*, mas também podem ser consideradas na flora vaginal normal. Variam em número e tamanho e coram-se fracamente em tons de púrpura. Não é necessário tratamento quando aparecem isolados, mas, quando acompanhados da tricomoníase, desaparecerão espontaneamente após o tratamento da infecção (Fig. 6-17).

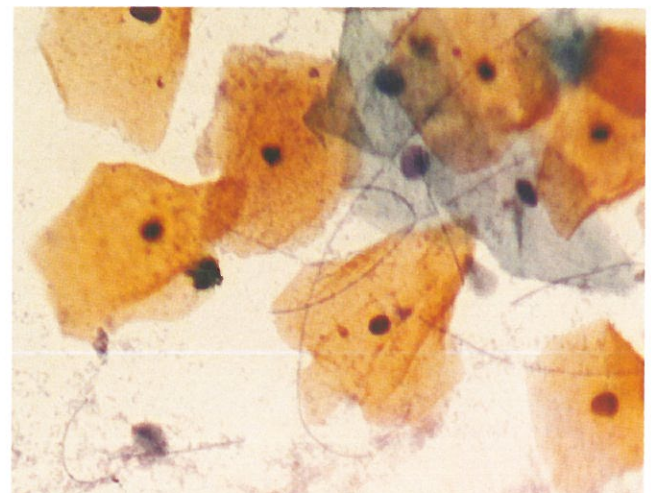
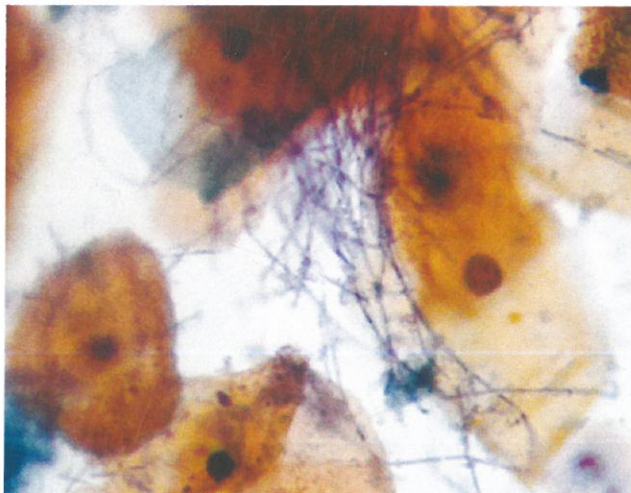


Fig. 6-17. *Leptothrix*. Semelhantes a linhas levemente curvadas e, na maioria das vezes, estão desagrupados. Coram-se em púrpura (Papanicolaou).

■ FUNGOS

As infecções por fungos representam grande parte dos agentes etiológicos inflamatórios. As principais espécies são representadas pela *Candida albicans*, uma levedura blastoformada que coloniza a vulva, vagina e colo uterino; e a *Candida glabrata* (*Torulopsis glabrata*), pequena, uniforme, redonda, com halos contornantes, e não formadora de pseudo-hifas.

Existem fatores predisponentes para a exacerbação da candidíase e eles podem ser exógenos e endógenos.

- *Exógenos*: anticoncepcionais orais, tratamentos com progesterona, corticoides, antibióticos, fármacos antineoplásicos ou uma dieta rica em carboidratos.
- *Endógenos*: diabetes melito, gravidez, obesidade, imunossupressão e AIDS.

Em alguns casos a presença da *Candida* no muco cervical pode ser assintomática, considera-se até que sua rara presença seja parte da flora vaginal, mesmo assim, deverá ser relatada em razão das variações do ciclo menstrual e consequente desenvolvimento e sintomas. Existem portadoras que apresentam queixas constantes, mensalmente, decorrentes das variações hormonais cíclicas. Nas mulheres na pós-menopausa e pré-puberai a candidíase é pouco frequente em razão da escassez de glicogênio.

Os sinais mais frequentes da candidíase são as leucorreias cremosas e espessas. O corrimento se assemelha a leite coagulado, acompanhado de ardência, queimor, pruridos vulvar e perineal e, em certas ocasiões, dispareunia.

Os esfregaços podem apresentar alguns dos sinais inflamatórios, e sua estrutura é caracterizada pela presença de leveduras e filamentos (hifas). As leveduras têm tamanho variando entre 3-7 μm e, dependendo do tipo de *Candida*, apresentam-se também em pseudo-hifas de coloração eosinofílica até marrom-acinzentado por Papanicolaou (Fig. 6-18).

Como não é possível identificar qual o tipo do fungo pela citologia, sugere-se descrever apenas a presença de organismos fúngicos compatíveis com *Candida sp.* O diagnóstico laboratorial é feito por bacterioscopia, coloração de Gram e cultura em meio Sabouraud.

Também são infecções fúngicas que colonizam o trato genital feminino a aspergilose, a coccidioidomicose e a blastomicose.

Principais características citológicas da infecção por *Candida sp.*:

- Aumento nuclear.
- Pequeno halo envolto de levedura.
- Nucléolo.
- Pseudoceratinização ou esonofilia de células escamosas.
- Acompanha inflamação.

■ TRICHOMONAS VAGINALIS

Trata-se de um protozoário flagelado de transmissão sexual, descrito pela primeira vez por Donné, em 1836. Algumas mulheres podem não apresentar sinais clínicos, mas quando presentes, verificam-se corrimentos abundantes com odor, coloração amarelo-esverdeado, espumoso, fétido e acompanhado de eritema, prurido, ardência e dispareunia, alterando o pH vaginal para mais de 5,0.

Nas mucosas cervicovaginal e cervical observa-se pontilhado hemorrágico característico, provocado pela dilatação dos vasos capilares da submucosa. A infecção pode atingir o trato urinário inferior e provocar disúria. Seu período de incubação varia entre 3 a 28 dias.

O microrganismo tem formato piriforme, oval ou redondo, cianofílico, que varia de tamanho de 15 a 30 μm , maior que um neutrófilo. Sua morfologia pode variar nos esfregaços cervicovaginais, possibilitando verificar *Trichomonas* pequenos e ovalados e,

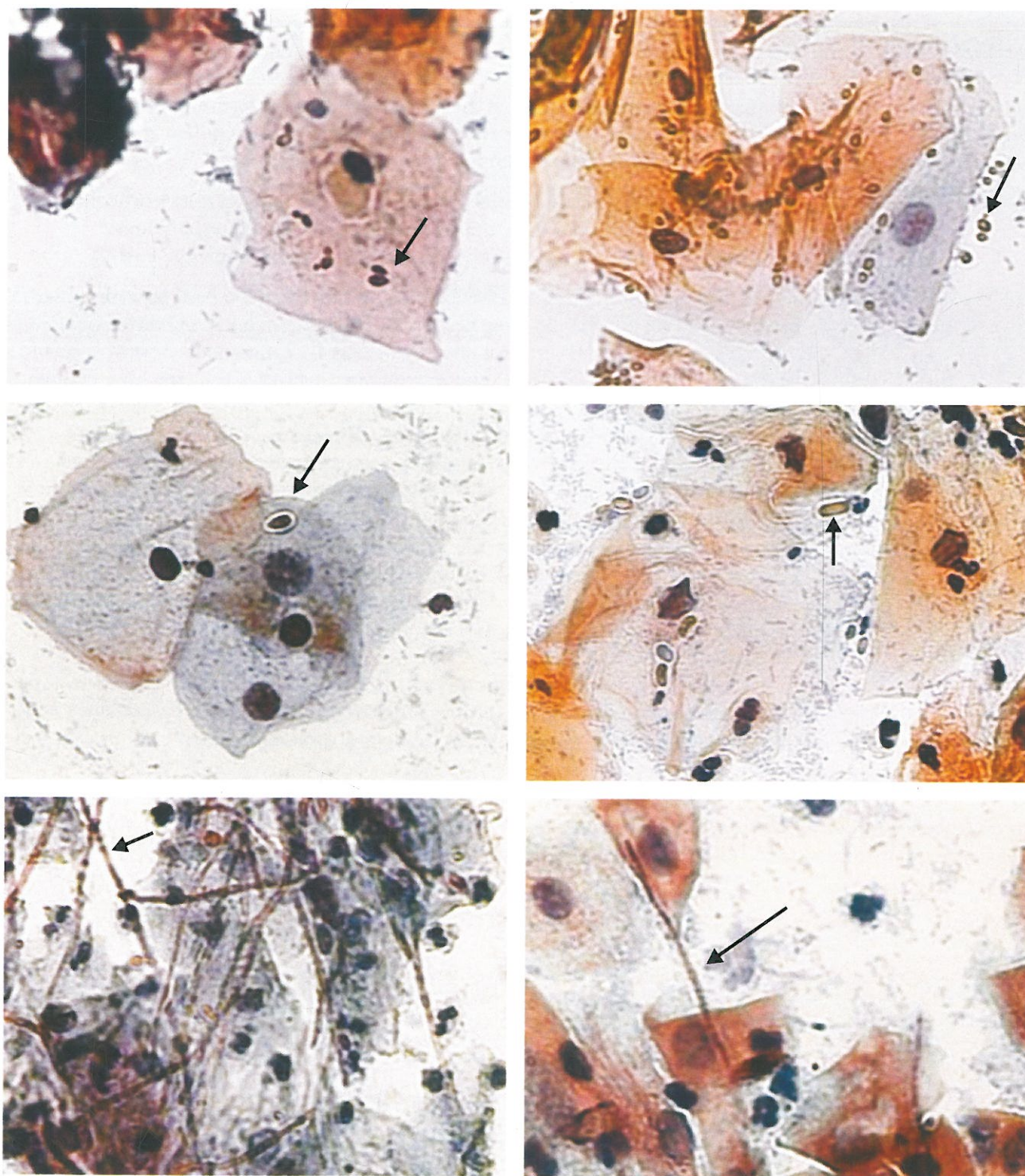


Fig. 6-18. *Candida* sp. Dispostas em forma leveduriforme e hifas (setas) (Papanicolaou).

em outros esfregaços, em forma ameboide e maior. Isso está muito relacionado com a coleta e a presença de grande quantidade de exsudato inflamatório que dificulta o processo de fixação e, conseqüentemente, a coloração. Portanto, recomenda-se não colher muita secreção e, se possível, retirar o excesso antes da coleta definitiva (Fig. 6-19).

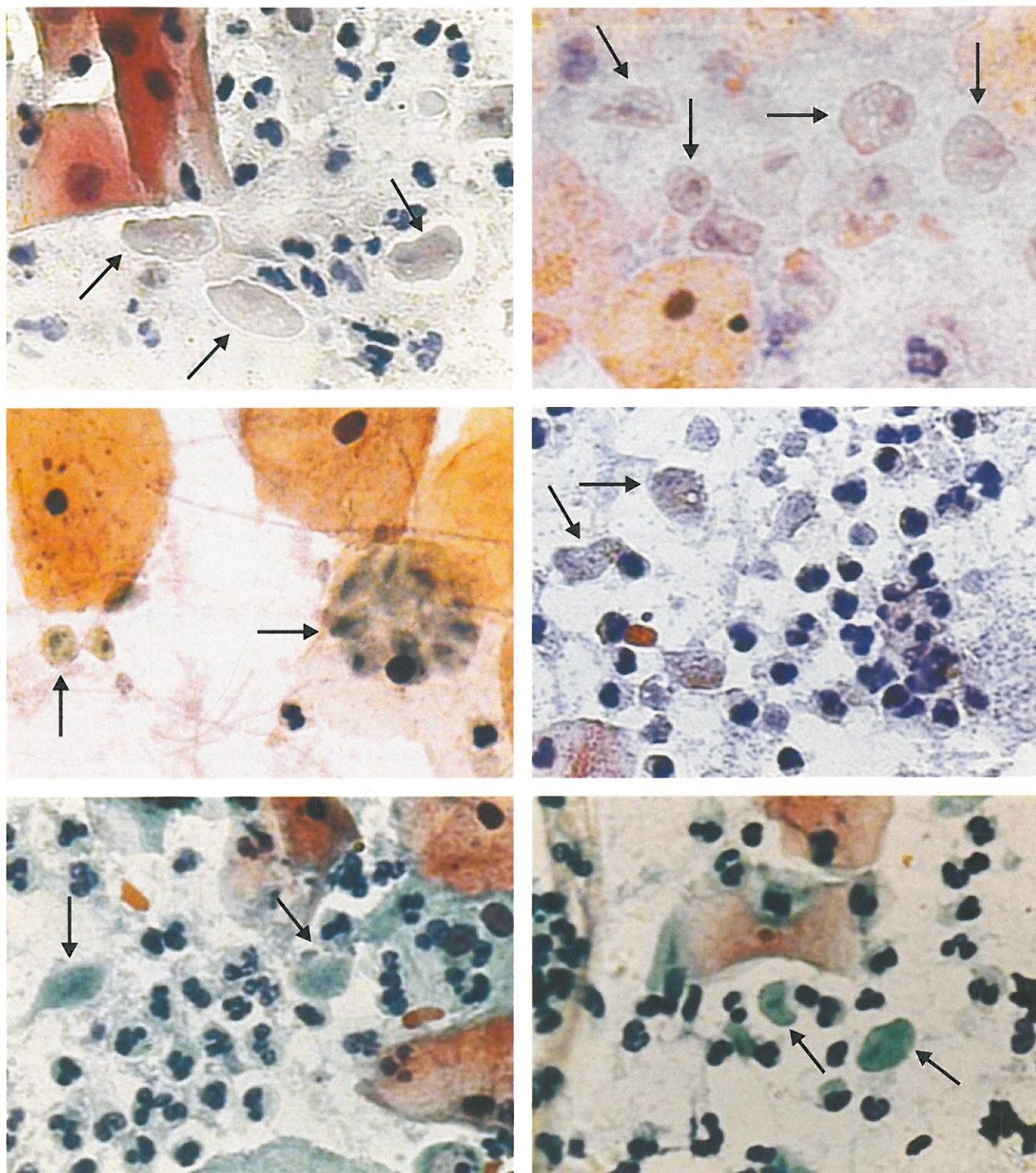


Fig. 6-19. *Trichomonas vaginalis*. Forma ovalada ou piriforme, corando-se em tons opacos de cinza, verde ou azul por sofrer problemas na fixação. Para ajudar a distinguir dos fragmentos citoplasmáticos, deve-se observar a presença do núcleo do protozoário (setas) (Papanicolaou).

O núcleo do *Trichomonas* é pálido, vesicular e de localização excêntrica. Em geral não se visualizam flagelos, e uma característica bastante peculiar são as células escamosas com halos perinucleares ou completamente encobertas de polimorfonucleares. É comum verificar a associação a *Leptothrix vaginalis* em aproximadamente 80% dos casos, com desaparecimento após o tratamento para tricomoníase.

Como o epitélio está sofrendo agressão, uma forma de defesa é torná-lo hiperplásico, o que resulta em maior número de células superficiais. Isso prova que não se deve fazer avaliação de maturação de epitélio quando na presença de infecção.

Atenção especial deve ser dada aos fragmentos de citoplasmas, pois podem mimetizar *Trichomonas*.

■ VÍRUS HERPES SIMPLEX (HSV-2)

O objetivo principal da citologia não é rastrear agentes inflamatórios, muito menos vírus, mas a vantagem para os citologistas é que, em alguns casos, seus sinais são evidentes e, apesar de a microscopia óptica não visualizá-los, é possível detectar seus efeitos citopáticos.

O herpes-vírus tipo 2 (HSV-2), ou vírus herpes *simplex*, é responsável pela infecção primária assintomática ou, quando sintomática, será marcada por febre, mialgias e cefaleias, com possíveis recaídas no período agudo de 2 a 3 semanas. É a DST ulcerativa mais frequente.

Ao exame clínico verificam-se pápulas e vesículas múltiplas, que levam a pústulas ulceradas que se juntam para formar ulcerações mucosas.

O esfregaço por Papanicolaou é composto por células com:

- Aumento do volume nuclear, degeneração da cromatina, tornando-o de aspecto homogêneo e opaco de cor azul pálido (núcleo em "vidro fosco") e multinucleação com amoldamento nuclear (Fig. 6-20).
- Núcleo com inclusões únicas, eosinofílicas (composta de ácidos nucleicos e proteína Cowdry), volumosas, às vezes envoltas por um halo claro, picnose e citoplasmas abundante e cianófilo. No estágio final verificam-se cariorrexe e cariólise.
- Eventualmente o citoplasma sofre degeneração, tornando-se anofílico ou da mesma cor que o núcleo.

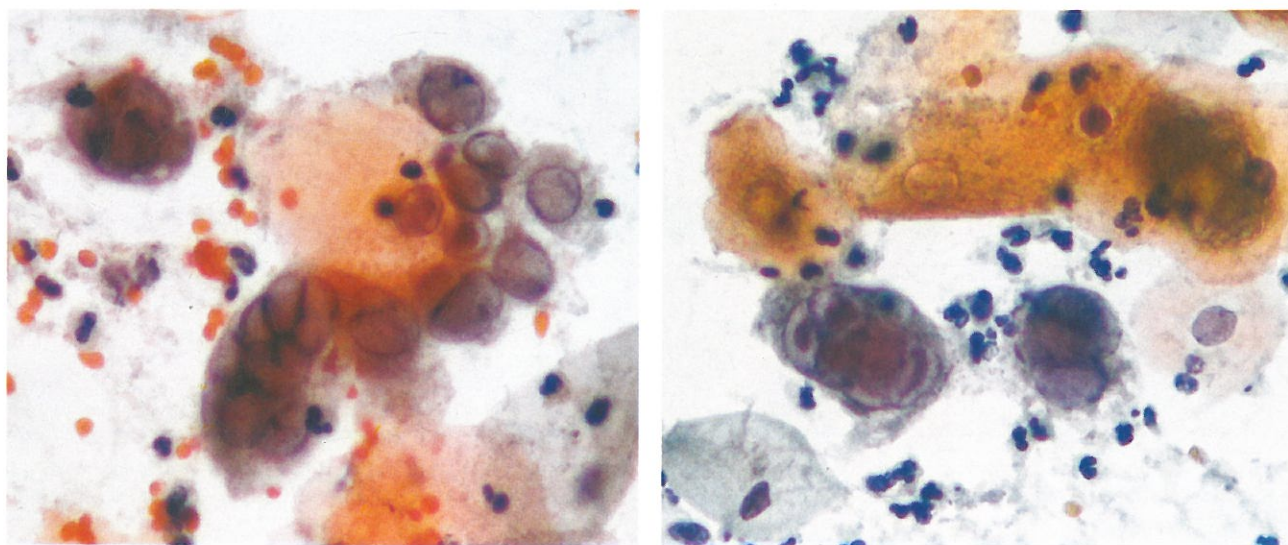


Fig. 6-20. Alterações celulares consistentes com vírus herpes *simplex*. À esquerda, células multinucleadas, amoldamento nuclear com cromatina em aspecto de "vidro fosco". À direita, inclusões intranucleares do tipo Cowdry (Papanicolaou).

■ CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

Pertence ao grupo dos vírus herpéticos do tipo DNA vírus, com transmissão via placentária ou adquirido nos primeiros dias de vida. Pode ser mais frequente em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes. É um achado raro e pode causar endocervicite. A infecção frequentemente é assintomática em sua forma genital. Nos esfregaços citológicos apresentam-se grandes células infectadas com volumosas inclusões nucleares eosinófilas ou basófilas envoltas por um halo claro. Pequenas inclusões satélites basófilas no núcleo e no citoplasma, principalmente células de origem endocervical, citomegalia e cariomegalia. As inclusões intracelulares são difíceis, se não impossíveis de diferenciar das produzidas pelo HSV. Não é frequente sua ocorrência, e o diagnóstico citológico é muito difícil.

■ TUBERCULOSE

É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch). É um achado muito raro e trata-se de uma inflamação granulomatosa, decorrente de uma salpingite tuberculosa e endometrite, decorrentes, por sua vez, da tuberculose pulmonar.

Na citologia fica impossível diagnosticá-la, porém, quando presente, encontram-se células de Langhans (células gigantes multinucleadas) e numerosas hemácias, mas atenção para não confundir com lesões invasivas causadas por sangramento.

O diagnóstico deve ser feito por baciloscopia utilizando coloração pela técnica de Ziehl-Neelsen, cultura, testes moleculares e, quando necessário, biópsia.

■ DISPOSITIVO INTRAUTERINO – DIU

Em algumas mulheres o DIU pode provocar reações inflamatórias como endometrite e endocervicite traumática, seguida de infecção bacteriana (*Actinomyces*), e os sinais reativos são indicativos para sua remoção. Suas principais características citológicas são:

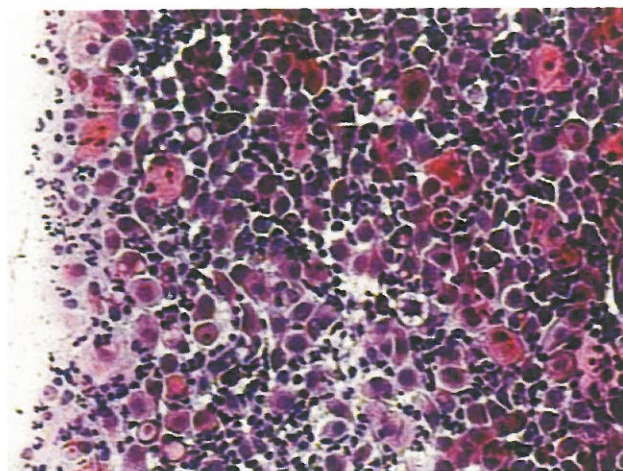
- Alterações reativas observadas em células endocervicais, endometriais e metaplasias.
- Aparecimento de células endometriais no meio do ciclo menstrual.
- Células endometriais isoladas em pequenos agrupamentos.
- Alta relação núcleo/citoplasma.
- Discreta anisonucleose e hiper Cromasia.
- Nucléolo proeminente.
- Citoplasma abundante com grandes vacúolos.
- As células podem mimetizar adenocarcinoma endometrial, HSIL (deve-se verificar a presença de células atípicas com membrana nuclear irregular e cromatina atípica).
- Associação comum a *Actinomyces* em, aproximadamente, 25% dos casos.
- Podem aparecer *debris* calcificados, mimetizando corpos de *psammoma*. Portanto é indispensável, no ato da coleta, informar se a paciente faz uso ou se retirou o DIU recentemente.

■ VAGINITE ATRÓFICA

A atrofia também é um fator que favorece o desencadeamento de processo inflamatório encontrado frequentemente em mulheres em menopausa avançada (Fig. 6-21). A citologia é marcada por:

- Células profundas (basais e parabasais), degeneradas, dispostas em camada plana sem perda de polaridade.
- Numerosas células pseudoparaceratóticas.
- Núcleos aumentados (3 a 5 vezes o núcleo de uma célula intermediária).

Fig. 6-21. Vaginite atrófica. Numerosas células pseudoparacaratóticas (células redondas com citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico) e polimorfonucleares (Papanicolaou).



- Autólise e consequentes núcleos desnudos e degenerados que, na confecção, se dispõem em filamentos de cor púrpura por Papanicolaou.
- Abundante exsudato inflamatório que, às vezes, pode atrapalhar a leitura; composto de vários polimorfonucleares e histiócitos, inclusive com eventuais histiócitos gigantes multinucleados.
- Fundo do esfregaço com abundante material proteináceo granular.

■ GRANULOMA INGUINAL

O granuloma ulcerado das partes genitais e uma DST originada pela infecção de um cocobacilo encapsulado, não móvel, Gram-negativo, denominado *Colymmatobacterium granulomatis*.

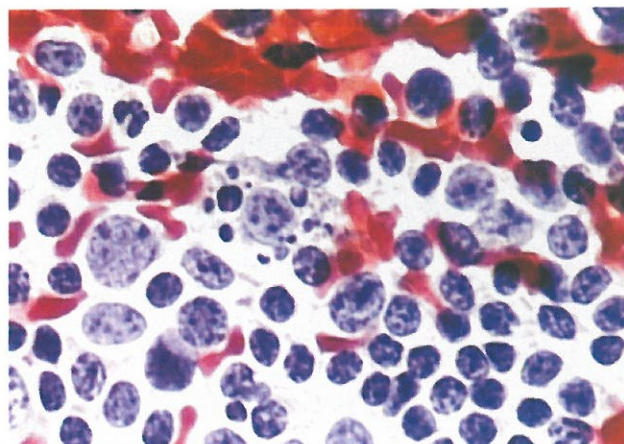
O esfregaço pode apresentar corpos de Donovan (organismos reniformes e que se coram eosinofílicamente), macrófagos, polimorfonucleares e *debris*.

■ CERVICITE FOLICULAR

Também denominada de cervicite linfocítica ou linfociliar, é uma forma de cervicite crônica histologicamente caracterizada pela presença de um infiltrado linfóide denso no tecido conectivo subepitelial em que uma organização folicular é claramente visível (centros germinativos com grandes células linfóides, macrófagos e células foliculares dendríticas). Frequentemente encontrada em mulheres assintomáticas com cérvix normal. Deve ser diferenciada do linfoma, um tumor muito raro e primitivo da cérvix uterina. Aproximadamente em 50% das pacientes está associada à infecção por *Chlamydia trachomatis*.

O quadro citológico é constituído de linfócitos imaturos (linfoblastos) isolados ou aglomerados densos, células reticulares de núcleos grandes, cromatina granular e eventuais nucléolos proeminentes (Fig. 6-22). Macrófagos com partículas fagocitadas ou não, algumas células epiteliais em agrupamentos sinciciais com graus variados de degeneração, incluindo núcleos nus e fundo do esfregaço frequentemente composto de *debris*. Para diferenciar de um esfregaço neoplásico devem-se considerar o contorno nuclear regular e cromatina homogênea. É comum que as células em metaplasia sofram aumento nuclear e mimetizem um quadro de HSIL.

Fig. 6-22. Cervicite folicular. Presença destacada de infiltrado linfóide (Papanicolaou).



■ METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA

Em processos inflamatórios crônicos, como na cervicite, há um exagero das lesões celulares causadas por intensidade das inflamações. Frequentemente com presença de células em metaplasia escamosa imatura, às vezes confundidas com lesões pré-cancerosas com suspeita de HPV ou ASC-H.

Nos esfregaços as células são do tamanho de células parabasais ou intermediárias, com citoplasma abundante, cianófilo e com projeções. Aumento de volume nuclear, binucleação, hipercromasia discreta e nucléolos bem evidentes (Fig. 6-23).

■ ALTERAÇÕES IATROGÊNICAS

As alterações iatrogênicas são conhecidas, principalmente, como consequências de tratamentos por rádio e quimioterapia, porém existem outras causas, como cauterização, DIU, diafragma, tratamento a *laser*, após instrumentação para biópsia etc.

Os efeitos celulares decorrentes da radiação podem perdurar dias ou até anos. Há relatos que registraram efeitos após 20 anos e que dependem diretamente, da dose administrada e absorvida; por isso a importância de se conhecer bem tais alterações é realizar uma boa anamnese no ato da coleta.

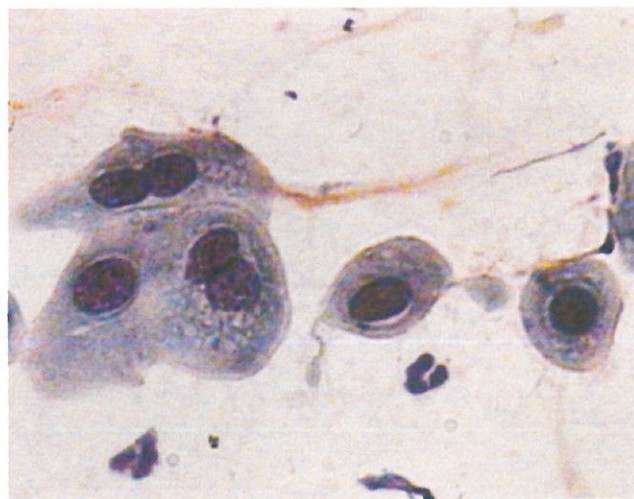
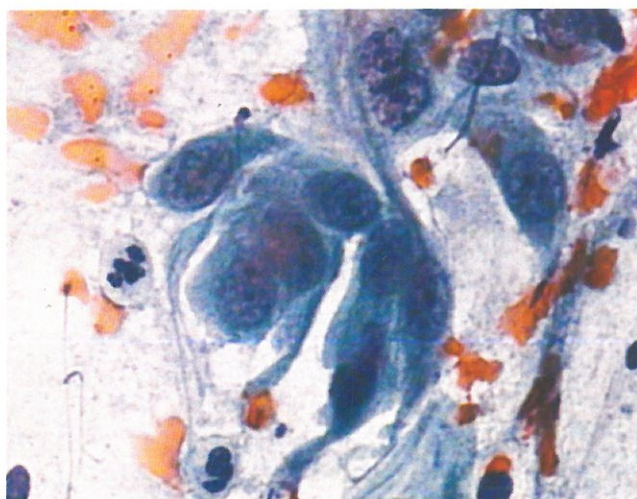


Fig. 6-23. Metaplasia escamosa imatura. Citoplasmas densos com projeções aracniformes, núcleos atípicos, variando em tamanho, e cromatina irregular (Papanicolaou).

Os esfregaços podem aparecer atróficos, o que aumenta a suscetibilidade a infecções. Essa atrofia não é suscetível ao estrógeno, e algumas indicações de repetição da citologia podem provar a não deficiência hormonal.

As células mais afetadas são as que se reproduzem mais frequentemente, as da camada basal, local onde acontecem maior frequência de mitoses. Apesar de os efeitos serem os mais diversos, geralmente são mais intensos nos primeiros meses.

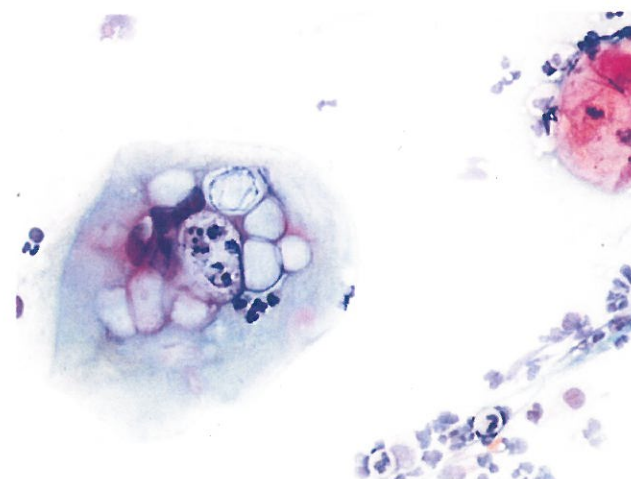
A quimioterapia, utilizada no tratamento de tumores invasivos, inclusive nos linfomas, também causa alterações celulares semelhantes à radioterapia.

São características da radioterapia:

- Aumento do volume celular, células bizarras e acentuado pleomorfismo.
- Exsudato inflamatório e *debris* necróticos.
- Histiócitos mono e multinucleados, macrófagos.
- Neutrófilos intracitoplasmáticos.
- Citoplasma aumentado, anfofílico ou pseudoeosinofílico, e vacuolização.
- Cariomegalia, núcleo enrugado e aumentado, bi ou multinucleação, formas bizarras e vacuoladas. Picnose, cariorrexe.
- Presença de nucléolos ocasionalmente aumentados ou múltiplos.
- Cromatina heterogênea.

É possível encontrar as alterações em células esfoliadas da urina e escarro. A informação se o paciente foi submetido à quimioterapia é crucial, caso contrário induzirá ao erro e causará maior esforço ao citologista (Fig. 6-24).

Fig. 6-24. Paciente tratada com radioterapia para câncer anal: macrocitose, macronucleose, vacúolos citoplasmáticos e fagocitose de polimorfonucleares (Papanicolaou). (Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1>.)



■ ALTERAÇÕES REATIVAS EM CÉLULAS GLANDULARES ENDOCERVICAIS

As células endocervicais são muito sensíveis a agressões teciduais e, na maioria das vezes, são as primeiras a sinalizarem. Suas principais características são:

- Células aumentadas e distorcidas.
- Núcleos aumentados, redondos ou ovais, com cromatina fina.
- Nucléolos proeminentes.
- Citoplasma vacuolado, abundante e colunar.
- Baixa taxa núcleo/citoplasma.
- Multinucleação observada na gravidez poderá mimetizar LSIL.

É comum observar as alterações nos processos inflamatórios, após conização e escovação endocervical (Fig. 6-25).

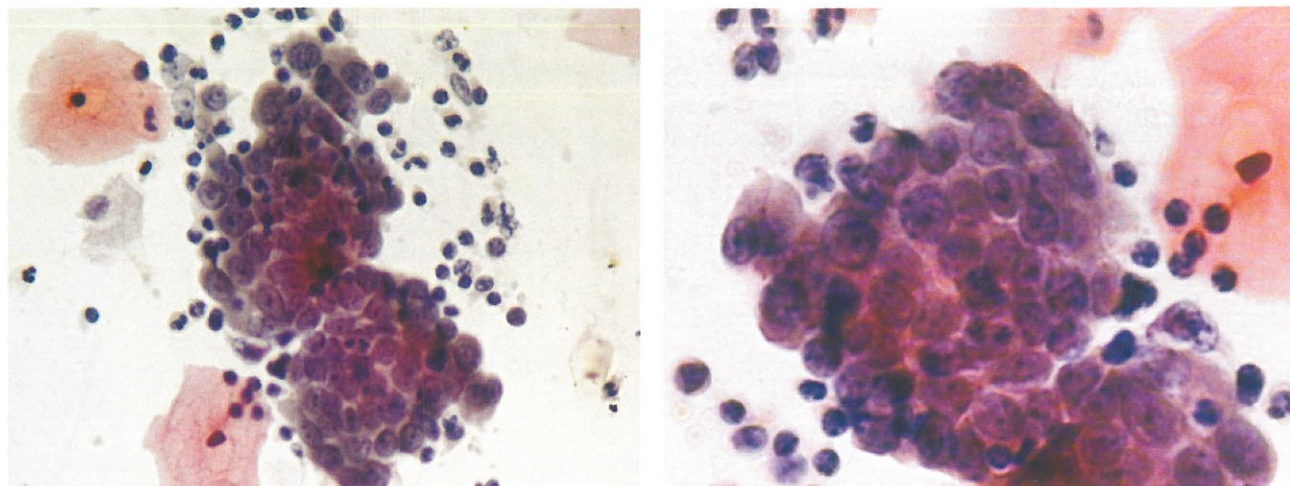


Fig. 6-25. Células glandulares endocervicais reativas com núcleos com discreta anisocariose, cromatina grosseira e nucléolos evidentes (Papanicolaou).

■ METAPLASIA TUBÁRIA

É a presença de epitélio benigno semelhante ao da tuba uterina, substituindo o epitélio de outros locais do ducto de Müller, ou seja, o epitélio endocervical é substituído por células ciliadas, células não ciliadas e *peg cells*, como as observadas na tuba uterina (Fig. 6-26). Pode ser observada no terço superior da endocérvice, e suas principais características citológicas são:

- Células isoladas, em pequenos grupos, pseudoestratificação ou agrupamentos compactos.
 - Células isoladas ou claras, células secretoras não ciliadas.
 - Citoplasma colunar pode mostrar vacúolos discretos, cílios ou barreira terminal em células caliciformes.
 - Núcleos pequenos, redondos a ovais, aumentados, localizados geralmente centralizados; podem ser atípicos, hipercromáticos, com presença ou não de nucléolos.
 - Raras mitoses.
 - Relação núcleo/citoplasma alta.
 - Causa muito comum de células endocervicais atípicas.

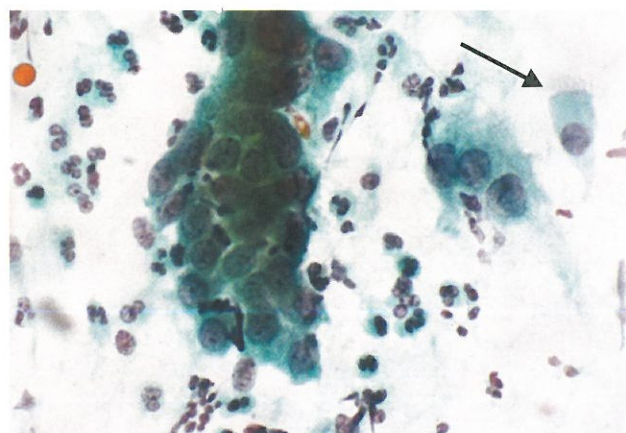


Fig. 6-26. Metaplasia tubária. Células glandulares com presença de cílios em sua parte apical (*seta*) (Papanicolaou).

■ HIPERPLASIA MICROGLANDULAR

Comumente associada ao uso de anticoncepcivo oral, é caracterizada por agrupamentos tridimensionais de células glandulares endocervicais atípicas, com microlúmen e fenestrações. Núcleos normais ou alterados atípicos com cromatina fina e hipercromasia.

■ ADENOSE VAGINAL

Substituição de porções da mucosa vaginal escamosa por epitélio glandular. Pode ser o precursor do adenocarcinoma do tipo células claras. Ocorre, principalmente, em mulheres cujas mães receberam dietilestilbestrol durante o primeiro trimestre de gravidez.

No epitélio vaginal pode aparecer com uma área avermelhada e, nos esfregaços, mostram numerosas células colunares endocervicais, dispostas isoladamente, com grupos levemente coesos ou em estruturas glandulares. Citoplasma basofílico e finamente vacuolizado. Núcleos localizados na direção da extremidade final do citoplasma, apresentando-se benignos, e por células glandulares cuboidais ou cilíndricas com citoplasma vacuolado e núcleo e nucléolos pequenos. Eventuais histiócitos, alguns siderófagos.

Algumas mulheres pós-histerectomizadas podem apresentar células glandulares em esfregaços cervicais, e a possibilidade de adenose não deve ser descartada.

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E CÂNCER CERVICAL

Seguindo do câncer de mama, o de colo do útero (cervical) ocupa o segundo lugar entre os tipos de cânceres femininos no mundo, com destacada prevalência nos países em desenvolvimento, tornando-se um problema de saúde pública. Uma das vantagens no combate a esse tipo de tumor é a possibilidade de detectá-lo precocemente, isto é, na fase pré-invasiva.

A relação entre câncer cervical e Papilomavírus Humano (HPV) é amplamente conhecida e aceita. Estudos epidemiológicos confirmaram que o HPV de alto risco pode ser detectado em, aproximadamente, 92,9 a 99,7% dos casos de câncer cervical. Esse tipo de vírus participa de um grupo que é transmitido sexualmente e que, em humanos, é capaz de produzir lesões hiperproliferativas do epitélio cutâneo-mucoso, que afeta o trato anogenital, boca, esôfago e laringe.

Alguns sinais da infecção por HPV, como verrugas genitais, foram descritos desde a Grécia antiga. Alguns estudiosos da época desconfiavam que tais lesões fossem transmitidas sexualmente porque observaram correlação com grupos de indivíduos promíscuos, incestos e nos homossexuais. Contudo, somente no século XIX Rogoni-Stern relacionou a presença de carcinoma da cérvix com a atividade sexual, comprovada por estudos epidemiológicos como doença sexualmente transmissível (DST).

A chegada da microscopia eletrônica representou grande avanço no esclarecimento do vírus, pois, com essa ferramenta, foi possível estudar as lesões e confirmar sua presença através de suas partículas, chegando, assim, à afirmação da sua atividade etiológica. Foram Rous e Beard (1935) quem primeiro observaram o potencial carcinogênico do HPV por meio de lesões malignas em papilomas de coelhos e inferiram essa hipótese aos humanos. Posteriormente, Meisels e Fortin (1976) descreveram detalhadamente o padrão citológico das lesões condilomatosas da cérvix uterina e vaginal, gerando uma série de trabalhos correlacionando o vírus às lesões e, consequentemente, ao carcinoma escamoso. O câncer cervical é o primeiro tumor sólido viral de tipo induzido descrito na espécie humana, representando uma causa de morte para mulher, em idade relativamente precoce, que pode ser evitada. A maior frequência da infecção afeta as mulheres jovens, principalmente no início da vida sexual, com idades entre 35 e 50 anos.

Mais de 150 tipos de HPV são conhecidos, porém, aproximadamente 40 afetam o trato genital inferior e ainda são divididos em subgrupos, conforme o risco oncogênico. São exemplos de tipos virais do HPV e sua associação à carcinogênese:

- *Alto risco*: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 73 e 82.
- *Baixo risco*: 6, 11, 26, 30, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 73 e 81.

Os vírus considerados de baixo risco provocam doenças de natureza benigna, como condilomas (verrugas) e lesões intraepiteliais de baixo risco, enquanto que os de alto risco são responsáveis por lesões intraepiteliais de alto risco e câncer invasivo.

Considera-se um novo tipo de vírus quando a sequência dos genes L1, E6 e E7 (aproximadamente 30% do genoma viral) difere em mais de 10% dos tipos já estabelecidos.

Conforme dados da Organização Mundial de Saúde (2010), o HPV é responsável por mais de 90% dos casos de câncer de colo de útero, e aproximadamente 5 a 40% das mulheres em idade fértil assintomáticas possuem DNA de HPV, dos quais 50 a 75% são de alto risco.

Muitos desses HPVs estão filogeneticamente relacionados com os tipos 16 e 18. Aproximadamente 90% dos cânceres são causados por cinco tipos de HPV: 16, 18, 31, 45 e 33, sendo que os tipos 16 e 18 são responsáveis por, aproximadamente, 70% de todos os casos de câncer: o tipo 16 em mais da metade dos casos e o tipo 18 em, aproximadamente, 13%. Os carcinomas escamosos são principalmente relacionados com o HPV 16, cerca de 50%, enquanto os adenocarcinomas estão associados ao HPV 16 e ao 18.

Embora a distribuição dos tipos 16 e 18 seja amplamente consistente em todo o mundo, outros tipos de alto risco, como o 31, 33, 45, 52 e 58, apresentam grande variação entre os diferentes continentes. Os tipos 16, 18 e 45 são mais prevalentes em mulheres com carcinoma escamoso invasor quando comparadas com mulheres com HSIL, sendo os tipos 31, 33, 52 e 58 os de maior prevalência em mulheres com lesões de alto risco. Segundo Bosh e de Sanjose (2003), considerando os casos de carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma/adenoesquamoso, e até das mulheres com citologia normal, a prevalência acumulada dos vírus de HPV tipos 16, 18, 45 e 31 representa aproximadamente 80% dos casos (Fig. 7-1).

Conforme a prevalência dos genótipos associados ao câncer de colo de útero, observam-se variações de acordo com a região, por exemplo:

- Na Europa e Ásia o HPV 16. O HPV 33 é o segundo subtipo na Ásia e não tem relevância na Europa.
- Na África (Nigéria), o HPV 35, cuja frequência é baixa na Europa. Na África Ocidental observa-se a maior aglomeração do HPV 45.
- Nas Américas do Sul e Central o HPV 16. Agora, o HPV 58 está em segundo lugar. Os HPVs 39 e 59 são quase confinados a essas duas regiões.

A África e a América Latina detêm a maior prevalência dos HPV de alto risco em relação às demais regiões do mundo.

No Brasil, o HPV 16 é o mais frequente em todas as regiões. O HPV 18 é o segundo mais frequente, variando em algumas regiões, seguido do HPV 31.

Essas variações de prevalência do vírus constituem um desafio para o desenvolvimento de métodos preventivos, como a vacina. Além disso, as infecções múltiplas onde um mesmo hospedeiro alberga mais de um tipo de HPV têm demonstrado desfechos diferentes até mesmo quando esta associação inclui vírus não considerados de alto risco.

Os HPVs de baixo risco frequentemente causam lesões proliferativas benignas do tipo condilomatosa. Os tipos 6 e 11 são os mais comuns e estão associados a verrugas genitais. É rara a associação dos HPVs de baixo risco ao carcinoma escamoso invasivo (Fig. 7-1).

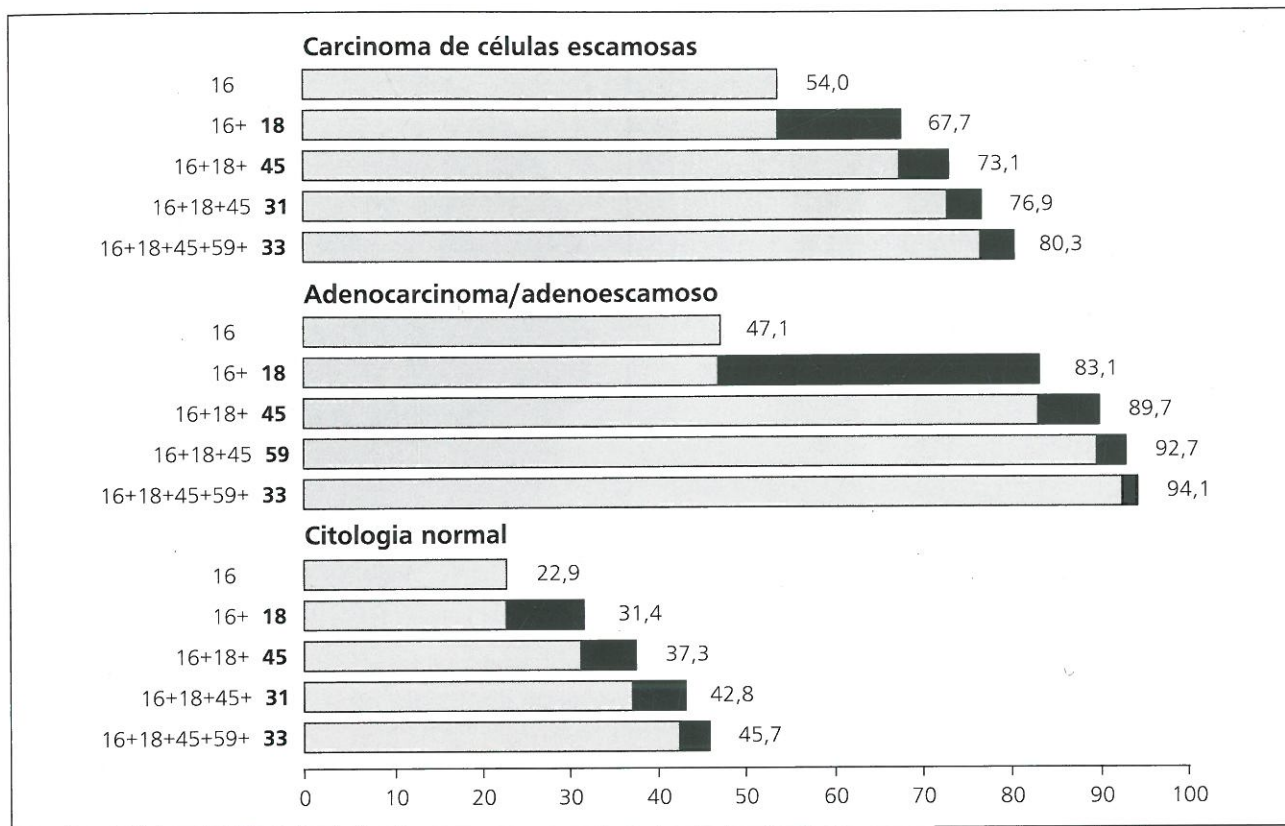


Fig. 7.1. Gráfico mostrando a prevalência acumulativa dos principais tipos de HPV em casos de câncer cervical pela histologia em mulheres com citologia normal. (Fonte: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Control Studies). In: Boch FX e de Sanjose SJ, 2003.

■ ESTRUTURA VIRAL

O HPV é um vírus do tipo DNA, pertencente à família *Papovaviridae*. O genoma é central, único, composto por duas espirais de ácido desoxirribonucleico (DNA) com cerca de 7.500 a 8.000 pares de bases de DNA circular de dupla-hélice capaz de codificar 300.000 daltons de proteína, e replica no núcleo de células epiteliais escamosas. Tem 55 nm de diâmetro, não envelopado, e apresenta simetria icosaédrica que não contém lipídios em suas estruturas, com 72 capsômeros; são estáveis e capazes de permanecer fora das células por longo período de tempo sem perder suas propriedades infecciosas (Fig. 7-2).

O genoma está dividido em três regiões principais:

1. Região precoce ou *Early* (E).
2. Região tardia ou *Late* (L).
3. Região regulatória ou *Long Control Region* (LCR).

Região precoce ou *Early* (E): codifica as proteínas não estruturais: E1, E2, E4, E5, E6 e E7 e representa 45% do genoma com 8 genes.

- *E1*: papel na replicação e na repressão da replicação.
- *E2*: reguladora da transcrição e replicação viral, controle da região de expressão precoce (Early), necessária para replicação viral eficiente junto a E1.
- *E4*: expressa principalmente no epitélio em diferenciação, associada ao citoesqueleto de ceratina de células epiteliais em cultura. Papel na liberação de vírus.

Fig. 7-2. Capsídeo do vírus HPV.



- *E5*: sua função não é bem conhecida. Possivelmente estimula o início da proliferação celular *in vivo*, mas pode ter um papel na iniciação da carcinogênese.
- *E6 e E7*: atuam na modulação de atividade de proteínas celulares que regulam o ciclo celular e estão envolvidos na oncogenicidade:
 - *E6* do HPV de alto risco inativa p53 através de degradação rápida via ubiquitina.
 - *E7*: induz síntese de DNA em células em repouso. Liga-se à forma hipofosforilada da proteína do retinoblastoma (pRb), resultando em sua inativação funcional e permitindo a progressão funcional para a fase S do ciclo celular. A proteína *E7* dos tipos de baixo risco HPV 6 e 11 se liga menos eficientemente do que a proteína *E7* dos tipos de alto risco HPV 16 e 18.
- *E8*: sem função conhecida (presente apenas em uma minoria dos papilomavírus).

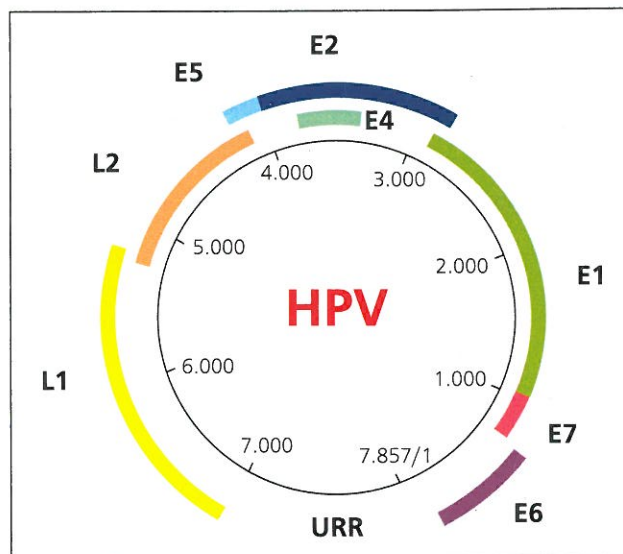
Região tardia ou *Late* (L): responsável pela síntese das proteínas L1 e L2 do capsídeo.

- L1 é a proteína de capsídeo de maior tamanho (55 kD), representando 80% da proteína total viral. É gênero-específica e um medidor indireto da infectividade.
- L2 é a proteína menor (70 kD), importante para a encapsidação do DNA do vírus em capsídeos virais. É altamente tipo-específica.

Região regulatória ou *Long Control Region* (LCR): contém elementos que regulam a replicação viral e a expressão gênica. É a única região que não contém ORF, podendo variar de tamanho nos HPVs.

As regiões do genoma viral com potencial para codificar proteínas são denominadas *open reading frames* (ORF), que são expressas por meio de RNA mensageiro (RNAm) transcrito por uma única fita de DNA (Fig. 7-3).

Fig. 7-3. Esquema da estrutura genômica do HPV. (Fonte: Munõz et al., 2006.)



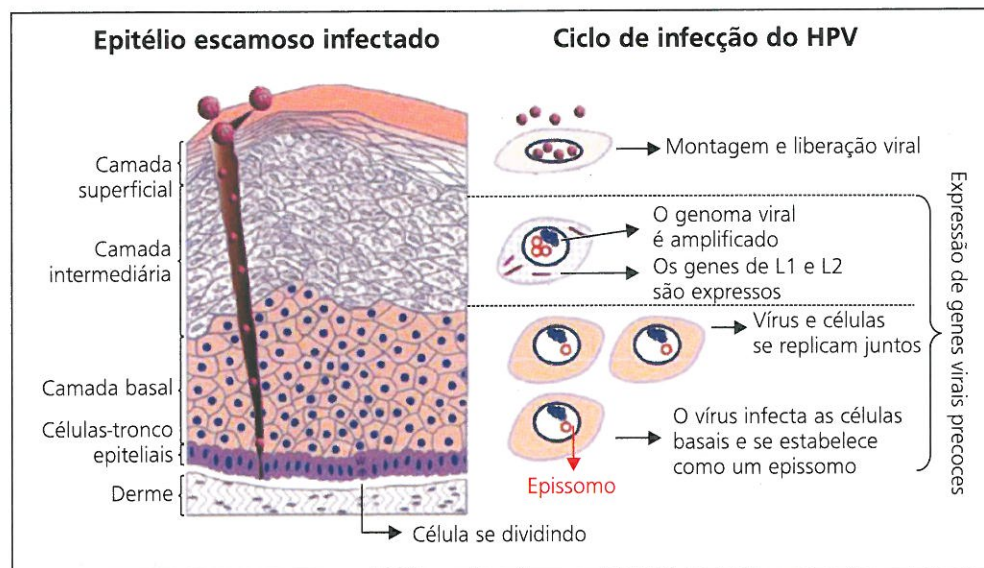
■ ESQUEMA DA INFECÇÃO

1º Passo: encontro do virião com a célula por meio de microtraumas no epitélio. Células superficiais descamadas, contendo grande número de cópias virais, se alojam no epitélio sensível, onde a partícula viral penetra nas células basais. O HPV pode permanecer latente na camada basal, sem causar qualquer alteração patológica (Fig. 7-4).

Nas lesões benignas o DNA do vírus está presente na forma epissomal e em múltiplas cópias, enquanto nas malignas ele se integra ao genoma da célula hospedeira, formando uma ligação estável e perdendo a capacidade de se replicar de maneira autônoma.

2º Passo: o genoma viral é mantido na forma epissomal (extracromossômico, de replicação autônoma) no núcleo celular, posteriormente, parte da progênie migra para as células em diferenciação da camada suprabasal, gerando um aumento da replicação do genoma do vírus, ou seja, é a fase de amplificação dos genomas virais (aproximadamente 1.000 cópias por células) e posterior expressão dos genes tardios para formação das proteínas estruturais.

Fig. 7-4. Ciclo de infecção do HPV no epitélio estratificado. São observadas mudanças de expressão gênica até a liberação de novas partículas infecciosas nas camadas celulares diferenciadas. (Fonte: adaptada de Doorbar, 2005.)



3º Passo: empacotamento do vírus em capsídeos nas camadas superiores e liberação da sua progênie para que o ciclo possa ser reiniciado. O genoma do HPV se encontra, exclusivamente, na forma episomal quando em lesões cervicais não malignas, enquanto nas malignas o genoma está integrado à célula hospedeira.

■ MECANISMO GENÔMICO

As proteínas da região precoce E1 e E2 se expressam inicialmente e, juntas, recrutam as polimerases e proteínas auxiliares para condução da replicação. A proteína E1 inicia e alonga o DNA viral e, juntamente com E2 e a subunidade p180 da DNA polimerase, efetiva a replicação viral. Contudo, a E2 pode ser um ativador transicional, um repressor que nos ceratinócitos oriundos da infecção pelo HPV 16, podendo diminuir o mecanismo de imortalização.

A proteína E5 participa do processo de transformação celular e transativação dos genes virais, e isso aumenta a expressão de E6 e E7. A proteína E6, juntamente com a p53, E7 e as proteínas do retinoblastoma (pRb), induz a proliferação e eventual imortalização e transformação maligna das células.

A proteína E4 se expressa tardiamente na fase de maturação e replicação e liberação dos vírus no final da infecção.

■ HPV E LESÕES CERVICOVAGINAIS

A presença do HPV não é suficiente para desencadear os mecanismos carcinogênicos; é necessário que a infecção persista, o que acontece quando da presença de vírus de alto risco oncogênico, e esse comportamento, na maioria dos carcinomas escamosos cervicais, é resultante da evolução de lesões pré-malignas que persistiram por décadas.

Na infecção, o DNA viral pode-se integrar ou não ao genoma da célula hospedeira imatura, impedindo a maturação e diferenciação celular. Uma vez transformada, a célula não produz mais o vírus, apesar de conter o DNA viral. A integração do genoma viral ao da célula hospedeira deve-se à ação de cofatores iniciantes ou promotores (genéticos, químicos, imunológicos, infecciosos etc.). A infecção persistente por mais de 10 anos permite o desenvolvimento de alterações genéticas adicionais e a progressão de lesões de baixo e alto riscos para o câncer invasor. Apesar de aproximadamente 99,7% das neoplasias invasoras da cérvix apresentarem genoma do HPV, somente cerca de 1% das mulheres infectadas apresentam risco para desenvolvimento de câncer. Pode haver uma eliminação espontânea do vírus pela ativação do sistema imune, e isso é constatado em estudos em cerca de 90% dos indivíduos infectados no período de 24 meses. Em mulheres abaixo de 30 anos algumas infecções por HPV regredem espontaneamente dentro de 2 a 3 anos.

As lesões classificadas como NIC-I (LSIL) são mais frequentes em mulheres jovens após o início da atividade sexual e podem regredir espontaneamente após 2 ou 3 anos, mesmo assim, aproximadamente 14% podem progredir. Já as lesões NIC-3 (HSIL) e o carcinoma inicial (microinvasor), quase sempre considerados precursores do carcinoma escamoso invasor, devem ser tratados. Os casos de lesões NIC-II (HSIL) devem ser analisados, quando, em mulheres jovens, podem ser utilizadas diferentes metodologias de tratamento, como químicos e físicos. Cerca de 0,2% das mulheres submetidas a tratamentos para lesões NIC-III apresentam recidiva, reforçando que a detecção e o tratamento das lesões não invasivas, bem como o acompanhamento apropriado, devem ser considerados.

Para todos os tipos de lesões seria interessante, pelo menos, a detecção do DNA de HPV pela captura híbrida de última geração, que pode indicar presença de vírus dos grupos de alto ou baixo risco oncológico ou, quando possível, genotipagem para determinar especificamente o tipo de vírus infectante. Logo, em pacientes sem lesões, mas

com DNA de HPV, elas não devem ser tratadas, e acompanhadas, realizando a citologia a cada 6 meses e, se possível, após 12 ou 18 meses, um teste de biologia molecular para verificar se houve a eliminação do vírus, haja vista que a negatividade para o DNA de HPV poderá aparecer nesse intervalo.

■ FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO HPV

- Baixa idade (jovens) e ectopia cervical induzindo metaplasia.
- Início da atividade sexual precoce (pode acelerar o processo de maturação do epitélio do colo de útero, favorecendo a instalação da carcinogênese cervical).
- Múltiplos parceiros masculinos.
- Alta paridade.
- Raça (mais frequentes em descendentes africanos com relação aos hispânicos).
- Tabagismo.
- Doenças sexualmente transmissíveis, por exemplo: HIV, *Chlamydia trachomatis*, herpes *simplex* etc.
- Imunodepressão.
- Dieta deficiente.
- Contraceptivos orais.

■ IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO POR HPV NO HOMEM

O conhecimento sobre a prevalência, incidência e esclarecimento da infecção por HPV no homem é restrito, desta forma dificultando o controle da infecção em ambos, homem e mulher.

A real incidência e prevalência da infecção por HPV em homens assintomáticos é difícil de se estimar, em razão, principalmente, do comportamento silencioso deste vírus, não apenas no homem, mas também na mulher. O parceiro masculino tem sido o foco de estudos para verificar o risco de contínua reinfecção de sua parceira sexual.

O homem deve ser visto, principalmente, como reservatório do vírus e perpetuador da infecção em suas parceiras. Habitualmente a infecção por HPV acomete jovens no início da atividade sexual, um fenômeno transitório em cerca de 80% dos casos. Entretanto, uma pequena fração de mulheres apresenta persistência da infecção, provavelmente por falha de mecanismos imunológicos, o que pode provocar alteração no epitélio cervical e transformação maligna. As mulheres que apresentam infecção persistente por tipos virais de alto risco do HPV são consideradas o verdadeiro grupo de risco para o desenvolvimento do câncer cervical.

Assim, vemos que as mulheres cujos parceiros sexuais são HPV positivos têm 5,15 vezes mais risco de adquirir infecção por HPV se comparadas com aquelas que têm parceiros negativos para HPV.

Neoplasia intraepitelial peniana (NIP) é caracterizada por displasia epitelial, carcinoma *in situ* do epitélio escamoso e inclui a eritroplasia de Queyrat, doença de Bowen e papulose Bowenóide.

Outras lesões penianas associadas ao HPV de alto risco são as lesões planas, também conhecidas como lesões acetobranças (*flat penile lesions*). Como as lesões de alto risco, o condiloma plano é predominantemente encontrado na mucosa do pênis. A avaliação histológica das lesões acetobranças geralmente apresenta ligeiras alterações, como hiperplasia escamosa ou NIP de baixo risco. É incomum NIP de alto risco, inicialmente presente em torno de 5% dos casos. Lesões acetobranças são encontradas em torno de 50-70% dos homens parceiros sexuais de mulheres com NIC contra 10-20% em homens que não têm parceiras com NIC. A presença de altas cargas virais nessas lesões tem significado clínico, pois há maior risco potencial de transmissão do HPV,

similar ao que acontece na papulose bowenoide. A persistência da positividade para o HPV nessas lesões planas pode induzir progressão da lesão para NIP de alto risco e, subsequentemente, câncer de pênis.

Cerca de metade dos tumores de pênis foram associados ao HPV 16-18, com pouca presença de outros genótipos. A investigação sobre os mecanismos por trás da carcinogênese peniana é necessária.

Há indícios de que a presença de lesões penianas planas (*flat penile lesion*) estão relacionadas com a presença de maior carga viral do HPV, enquanto a ausência de lesões penianas indica níveis baixos. Portanto, a identificação de lesões penianas é altamente informativa na avaliação da infecção por HPV em homens.

Enquanto muito se conhece sobre a história natural da infecção cervical pelo HPV e suas consequências, incluindo neoplasia intraepitelial cervical e câncer cervical, é relativamente pequeno o conhecimento sobre a história da infecção anogenital pelo HPV no homem. Em parte, isto reflete dificuldades na aquisição de amostras do pênis e avaliação visual das lesões penianas. Uma compreensão da infecção por HPV no homem é, portanto, importante em termos de redução da transmissão do HPV para a mulher e melhoria de sua saúde. No entanto, isto também tem importância em decorrência do peso da doença no homem que pode desenvolver ambos, câncer do pênis e do ânus.

■ MÉTODOS DE DETECÇÃO DO HPV

O desenvolvimento do câncer de colo do útero pode ser evitado quando diagnosticado e tratado precocemente. Para isso estão disponíveis eficientes métodos de detecção para lesões e HPV. São exemplos dos mais utilizados: colposcopia, histologia, biologia molecular e citologia oncológica.

Colposcopia

Um método de análise de imagens que detecta variações fisiológicas ou patológicas da mucosa e tecido conectivo por um equipamento chamado “colposcópio”, que utiliza lente para ampliação e substâncias que podem destacar as alterações. Apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade (Capítulo 12).

Histologia

Considerado o método mais específico para avaliar o grau da lesão e estabelecer a necessidade de tratamento. Em lesões classificadas como NIC-I, ocorre maturação com anormalias nucleares e poucas figuras de mitose. Células indiferenciadas ficam limitadas às camadas mais profundas (terço inferior) do epitélio. Em lesões do tipo NIC-II verificam-se alterações celulares, principalmente restritas à metade inferior ou aos 2/3 inferiores do epitélio, com acentuação das alterações de NIC-I, principalmente com relação às figuras de mitose vistas em toda a metade inferior do epitélio. Em lesões do tipo NIC-III, a diferenciação e a estratificação podem estar totalmente ausentes ou estar presentes somente no terço superficial do epitélio, com numerosas figuras de mitose. Há presença de núcleos atípicos em toda a espessura do epitélio e muitas figuras de mitose.

Biologia molecular

É considerada a metodologia mais específica para a detecção do HPV. Os métodos fundamentam-se, principalmente, na pesquisa do DNA, RNA e proteínas. As infecções pelo HPV podem ser transitórias ou persistentes, e o seu DNA pode ser detectado em 10 a 50% das mulheres com citologia normal em idade fértil. São métodos consagrados:

- Captura híbrida de segunda geração (Qiagen).
- Hibridização da captura híbrida.
- Amplificação de material nucleico por PCR.
- Genotipagem por *microarrays* (*chip* de DNA). São lâminas de vidro em que fragmentos de fita única (sondas) são fixados e imobilizados de forma ordenada e específica, contendo milhões de cópias de um segmento gênico em particular. O princípio tem como base a propriedade de hibridização por combinação dos ácidos nucleicos. Um exemplo é Papillocheck®, método diagnóstico realizado *in vitro* que é capaz de identificar qualitativa e quantitativamente 24 subtipos de HPV, 6 de baixo risco e 18 de alto risco.
- *Southern blot*: método indicado para pesquisa e controle de qualidade, porém de alto custo financeiro e técnico para rotina de diagnóstico. Apresenta altas sensibilidade e especificidade.

Atualmente discute-se qual o melhor método para os programas de rastreamento (*screening*), ou quais os métodos que poderiam ser empregados em conjunto nos grandes programas governamentais, visando à eficiência de detecção, valor preditivo positivo ou negativo e menor custo operacional.

Expressão da proteína p16^{INK4A}

A proteína p16^{INK4A}, uma inibidora de cinase, é uma reguladora da divisão celular. Ela desacelera o ciclo celular por meio da inativação da CDK que fosforila a proteína retinoblastoma. É expressa pela presença da oncoproteína E7 e codificada pelo papilomavírus humano (HPV), sua expressão é observada em núcleos e citoplasmas de ceratinócitos, de células de HSIL e em carcinomas. Estudos mostram que a expressão da proteína p16^{INK4A} pode ser utilizada para estimar a evolução e a extensão da lesão e auxiliar na diminuição das variações interobservador. A superexpressão da p16 tem sido relacionada com infecções por HPV-16 e 18 e pode ser detectada em lesões escamosas e adenocarcinomas. Pode sugerir HSIL nas lesões do tipo ASC-H, haja vista que estudos constataram que a sensibilidade da p16 para HSIL pode variar entre 70-100%, e a especificidade entre 25-75%. As infecções por *Trichomonas vaginalis* também poderão apresentar resultados falso-positivos para p16.

Através da imunocitoquímica e imuno-histoquímica para p16^{INK4A} é possível detectá-la em espécimes colhidos para biópsias parafinadas ou lâminas de citologia. A análise de a imunorreatividade é realizada pela detecção da proteína p16^{INK4A} no núcleo e citoplasma das células epiteliais (Fig. 7-5).

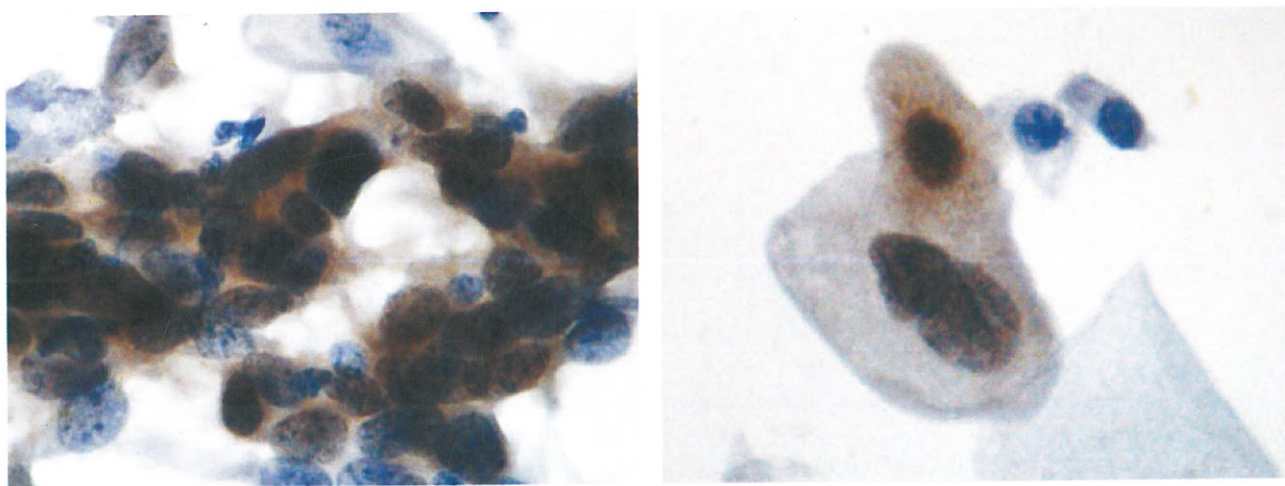


Fig. 7-5. Imunocitoquímica para p16^{INK4A}. (Longatto-Filho et al. 2005.)

Citologia oncótica

Apesar de a citologia oncótica ter provado ser eficaz, existe uma grande variabilidade nas estimativas de sensibilidade e especificidade do exame, com taxa média de falso-negativo de cerca de 6% e falso-positivo em aproximadamente 1% para laboratórios que seguem rigidamente um sistema de controle de qualidade. Esses dados reforçam a necessidade da associação da citologia a um método molecular.

No Sistema Bethesda as alterações patognomônicas do HPV são classificadas como LSIL equivalente a NIC-I (displasia leve). Essas lesões têm potencial oncológico duvidoso e podem regredir espontaneamente, enquanto que HSIL engloba as lesões NIC-II e NIC-III. Caso não tratadas, podem progredir até um carcinoma de células escamosas invasoras. Um detalhe importante é que as alterações citomorfológicas nas células escamosas tendem a diminuir, conforme a gravidade da lesão histológica.

Das alterações citopáticas do HPV, a principal é a coilocitose, observada em células escamosas superficiais e intermediárias, caracterizadas pela presença de grande halo perinuclear irregular delimitado, binucleação e núcleos atípicos (hipercromasia e irregularidade no contorno nuclear). A coilocitose torna-se menos evidente com o avanço da lesão. São verificados, também, disceratócitos (células com citoplasma eosinofílico, núcleos picnóticos e dispostos em arranjos tridimensionais) e membrana levemente irregular (Capítulo 8).

LESÕES

■ LESÕES INTRAEPITELIAIS (LIE)

Apesar da classificação criada por Papanicolaou, em 1943, que subdividia as avaliações citológicas em classes I, II, III, IV e V (Quadro 8-1), atribuindo às atipias celulares graus para malignidade, essa classificação caiu em desuso por não apresentar especificidade para as alterações inflamatórias e lesões não invasivas. Além disso, alguns autores propuseram novas classificações, e diversos países decidiram criar sua própria classificação.

Mesmo sendo o Dr. Papanicolaou o pioneiro nas classificações das lesões do trato genital feminino, foi o Dr. James W. Reagan, em 1953, quem introduziu o termo “Displasia” para classificar as lesões antes da invasão (displasias leve, moderada e grave). Ele também utilizou a denominação carcinoma *in situ* aceita pela OMS (Organização Mundial de Saúde) e propôs o termo “hiperplasia” para classificar as lesões no epitélio escamoso ou metaplásico como menos graves do que o carcinoma *in situ*.

Uma das grandes vantagens na classificação de Reagan sobre a de Papanicolaou foi a correlação entre lesões histológicas e citológicas. Também era possível distinguir as displasias do carcinoma *in situ*. A classificação de Reagan caiu em desuso em razão da subjetividade e sua difícil reprodutibilidade, sendo substituída pela de Dr. Richart, proposta, em 1967, e denominada de NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical), visando classificar as atipias conforme o potencial invasivo das lesões intraepiteliais.

No intuito de padronizar a terminologia da citologia cervicovaginal, foi organizado um encontro científico, em 1988, em Bethesda, Maryland, EUA, promovido pelo Instituto Nacional do Câncer (NIH), que ficou conhecido como Sistema de Classifi-

QUADRO 8-1 Classificação criada por Dr. Papanicolaou em 1943

Papanicolaou – 1943	Descrição
Classe I	Ausência de células atípicas ou anormais
Classe II	Citologia atípica sem evidência de malignidade
Classe III	Citologia sugerindo, sem certeza, malignidade
Classe IV	Citologia muito suspeita de malignidade
Classe V	Citologia concluindo pela malignidade

cação cervicovaginal Bethesda e, nos anos 1991 e 2001, foram propostas revisões mediante a participação de vários especialistas em citologia. A convenção adotou a terminologia LSIL (Lesão Intraepitelial de Baixo Grau – *Low Scamous Intraepitelial Lesion*) e HSIL (Lesão Intraepitelial de Alto Grau – *High Scamous Intraepitelial Lesion*) nas lesões epiteliais escamosas com a seguinte correspondência. As equivalências das classificações entre Reagan, Richart e Bethesda estão representadas no Quadro 8-2.

QUADRO 8-2 Equivalências entre as classificações de Reagan, Richart e o Sistema Bethesda		
Classificação de Reagan (Displasias) – 1953	Classificação de Richart – 1967	Sistema Bethesda 1º Encontro em 1988
Displasia leve	NIC I	LSIL
Displasia moderada	NIC II	HSIL
Displasia grave	NIC III	
Carcinoma <i>in situ</i>		

O Sistema Bethesda de 1988 (TBS) fundamentou-se em três princípios fundamentais:

1. A terminologia deve comunicar informações clinicamente relevantes a partir do laboratório para o médico responsável pelo atendimento das pacientes.
2. A terminologia deve ser uniforme e razoavelmente reprodutível entre diferentes patologistas e laboratoristas e deve ser, também, bastante flexível para se adaptar a uma grande variedade de situações laboratoriais e localizações geográficas.
3. A terminologia deve refletir a compreensão mais atual da neoplasia.

Portanto, recomenda-se aos citologistas terem como base os critérios do Sistema Bethesda para elaboração dos laudos de citologia cervicovaginal.

Lesões escamosas atípicas

Quando não há presença de um agente causal e, mesmo assim, são percebidas discretas alterações citomorfológicas que se sobrepõem às verificadas na inflamação, mas que ainda não são suficientes para caracterizar uma lesão epitelial, deve-se relatar como lesão escamosa indeterminada, e, conforme o sistema Bethesda, as denominações utilizadas são: ASC-US (atipia em células escamosas de significado indeterminado) e ASC-H (células escamosas atípicas não excluindo lesão escamosa de alto grau) para lesões mais avançadas.

ASC-US – Atipia em células escamosas de significado indeterminado

O Sistema Bethesda chama de ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) as alterações citológicas sugestivas de lesão intraepitelial escamosa, mas que, quantitativa ou qualitativamente, são insuficientes para uma interpretação definitiva. Trata-se de uma alteração de difícil reprodutibilidade comumente observada em parte dos laudos em todo o mundo. Estudos comprovam que esta classificação deve representar até 5% dos laudos citológicos cervicais. A taxa de ASC-US e ASC-H não deve exceder 2 ou 3 vezes a lesão intraepitelial escamosa (LIE). A regra para a citologia convencional é 1 ASC para cada 4 LIE (1:4) e, na citologia em meio líquido, é de 1 para 3 (1:3). Algoritmos recomendam repetição da citologia após 6 meses quando houver ASC-US ou, se possível, realizar teste de biologia molecular para detecção, genotipagem para HPV e colposcopia.

Essas lesões apresentam alterações que não podem ser incluídas nas displasias nem nas inflamações, principalmente por não haver presença do agente inflamatório nem das características das lesões intraepiteliais cervicais. Portanto, trata-se de alterações sutis, acometendo, principalmente, o volume nuclear (até 3 vezes um núcleo de uma célula intermediária normal ou 2 vezes a de uma célula em metaplasia escamosa). O padrão de cromatina nuclear é homogêneo e grosseiro, com presença de um ou mais nucléolos evidentes em células escamosas (Quadro 8-3).

São excluídas desta categoria as células anormais originadas de processos reativos inflamatórios ou reparativos. Aproximadamente 30% das lesões indeterminadas são manifestações iniciais da infecção pelo HPV. Cerca de 10 a 20% das mulheres portadoras de ASC-US ao exame histológico podem apresentar NIC-II ou III (Quadro 8-3).

QUADRO 8-3 Características citomorfológicas do ASC-US	
Células	Intermediárias e Superficiais
Citoplasma	Inalterado
Núcleo	Geralmente redondo ou oval. Tamanho aproximado de dois e meio a três vezes o núcleo de uma célula intermediária, ou duas vezes de uma célula metaplásica. Binucleação
Membrana nuclear	Lisa (contorno preservado)
Nucléolo	Evidentes. Aumentado em número (um ou mais)
Cromatina	Granular grosseira, homogênea. Levemente hipercromática
Relação núcleo/citoplasma	Aumento discreto
Causas de erros	Esfregaços mal fixados e corados, alterações associadas a inflamatórias, radioterapia, células deciduais, deficiência de ácido fólico, HPV, reparo atípico, paraceratose, atrofia e citotrofoblastos

As alterações por ASC-US são mais bem observadas pela citologia em meio líquido. Para o citologista menos experiente, estas alterações podem ser confundidas com inflamação, reparo, alterações por HPV, radioterapia, paraceratose, atrofia, células deciduais e deficiência de ácido fólico. São alterações muito discretas e parecidas com as observadas na inflamação. Os critérios são subjetivos, mas não devem ser confundidas com LSIL, que envolve sinais nucleares mais evidentes com hipercromasia mais destacada, discreto enrugamento na membrana nuclear e cromatina grosseira entre outros. O ASC-US está relacionado com as alterações sugestivas de LSIL (Fig. 8-1).

ASC-H – Células escamosas atípicas não excluindo lesão escamosa de alto grau

Nas alterações que se confundem com lesões de alto grau, principalmente onde encontramos células em metaplasia, é denominado ASC-H (células escamosas atípicas não excluindo lesão escamosa de alto grau). São sugestivas de HSIL, mas com falta de critérios para uma interpretação definitiva. Representa cerca de 5 a 10% de todos os diagnósticos citológicos cervicais. Após o ASC-H a paciente deverá ser submetida à colposcopia. Segundo o Sistema Bethesda, a maioria dos ASC-H reflete dificuldades no diagnóstico diferencial entre metaplasia reativa e imatura. Observa-se ASC-H em 30 a 40% dos casos de lesões HSIL (Quadro 8-4).

O citologista deve conhecer bem as dimensões de uma célula em metaplasia escamosa e suas variações, pois o fenômeno metaplásico faz parte da fisiologia tecidual, porém não se observam atípias nucleares nas células em esfregaços normais (Figs. 8-2 e 8-3).

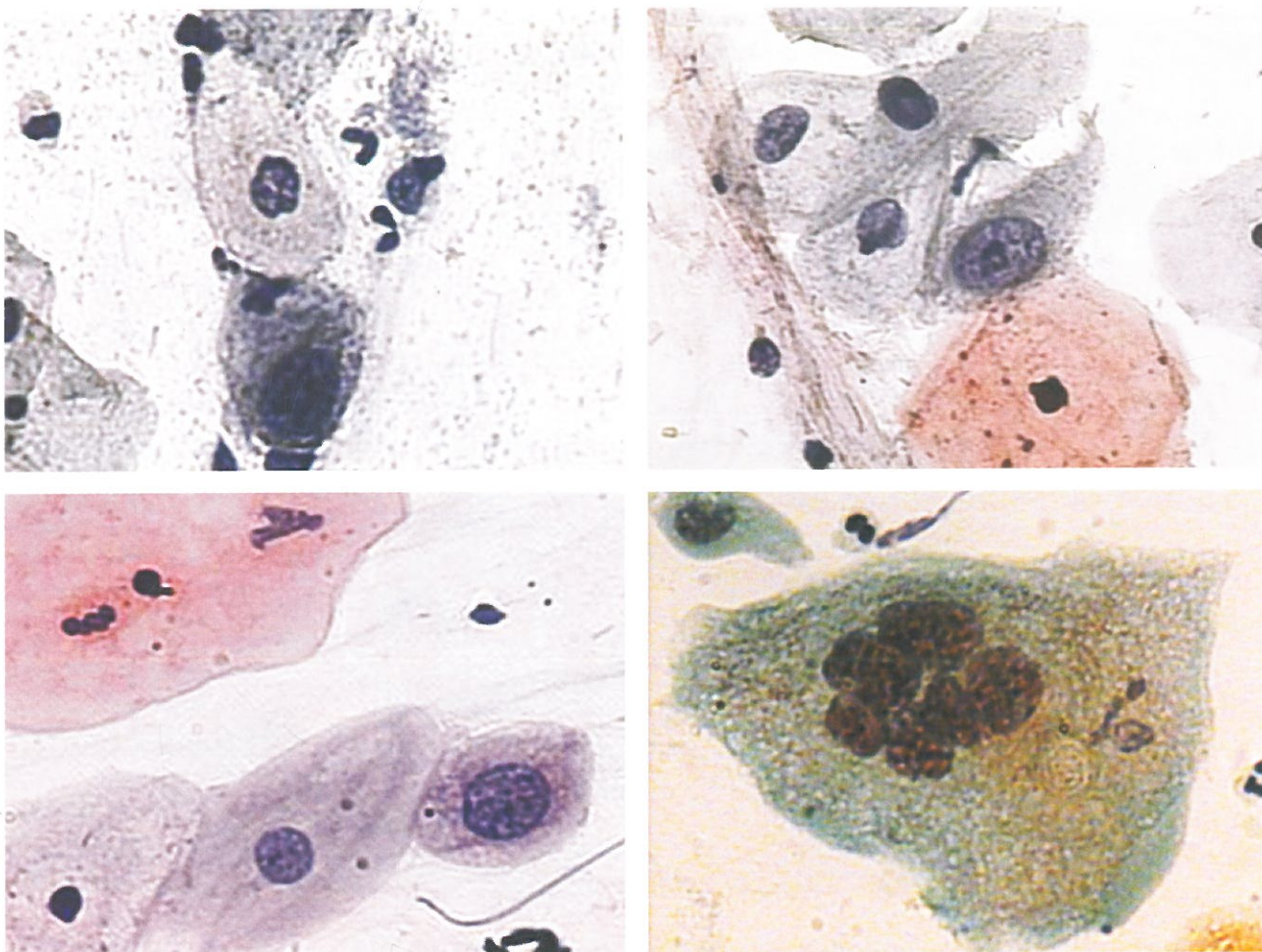


Fig. 8-1. ASC-US – Atipia em células escamosas de significado indeterminado. Núcleos aumentados em tamanho, leve e moderadamente hiper cromático, mas com preservação do contorno nuclear (membrana) (Papanicolaou).

Lesões intraepiteliais escamosas (SIL)

Conforme o Sistema Bethesda, as lesões escamosas são classificadas em:

- *LSIL*: lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau.
- *HSIL*: lesões intraepiteliais escamosas de alto grau.
- *HSIL*: com características suspeitas de invasão.

Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL)

O Sistema Bethesda classifica as lesões escamosas em baixo e alto graus (LSIL e HSIL) e exclui a subclassificação “displasia moderada” ou “NIC-II”, muito conhecida e utilizada pelos clínicos. Outro aspecto importante do sistema foi consolidar as categorias múltiplas dos efeitos do HPV, visando à maior reprodutibilidade. Mesmo com a classificação firmada em LSIL e HSIL é prudente subclassificar NIC-II ou displasia moderada na complementação do laudo, isso pode contribuir na tomada de decisões terapêuticas.

QUADRO 8-4 Características citomorfológicas do ASC-H	
Células	Metaplásicas, variando em tamanho e forma. Esfregaços com poucas células e baixa coesão
Citoplasma	Denso e metaplásico
Núcleo	Variação na forma e tamanho, aumentados 1,5 vez o núcleo de uma célula metaplásica normal ou 3 vezes uma intermediária
Membrana nuclear	Discretas alterações na membrana
Nucléolo	Presença eventual de pequenos nucléolos
Cromatina	Hipercromasia
Relação núcleo/citoplasma	Alta
Causas de erros	Células endocervicais atípicas, degeneração nuclear, metaplasia, reparo, atrofia, células endometriais degeneradas, histiócitos, gravidez e hipercromasia microglandular

Fig. 8-2. ASC-H. Metaplasia escamosa atípica. Alta relação núcleo/citoplasma e variação da forma e tamanho (Papanicolaou).

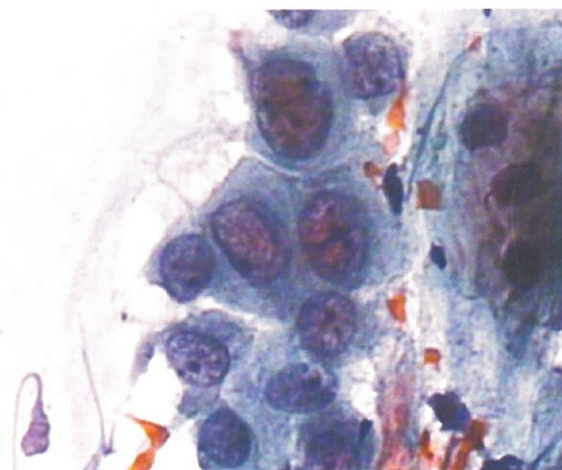
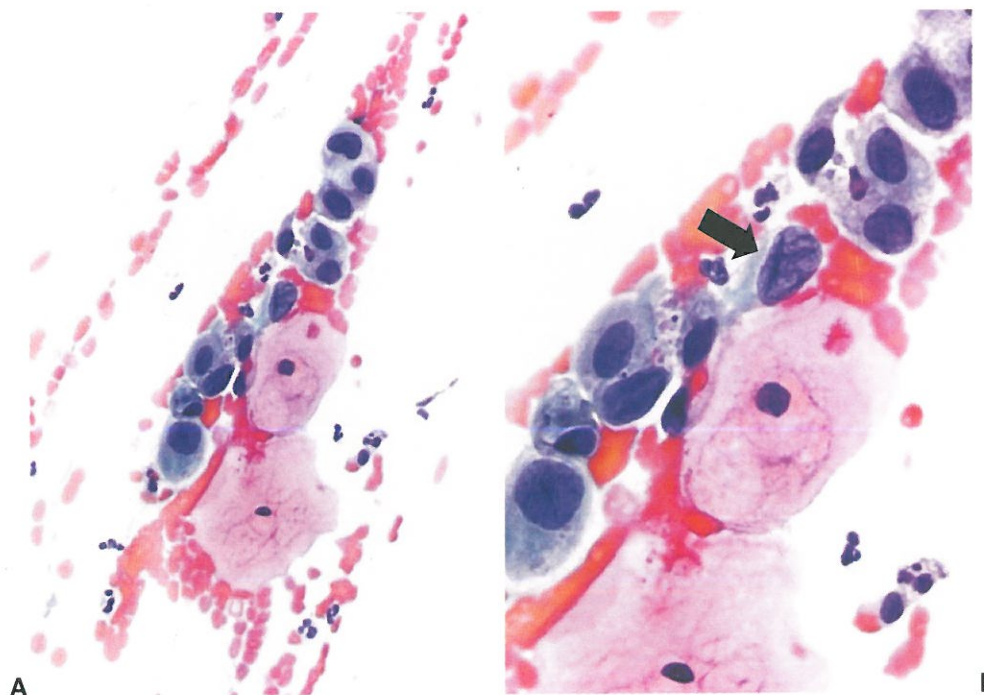


Fig. 8-3. Esfregaço contendo células basais isoladas, com núcleos aumentados e irregulares (*seta*) e cromatina densa, sugerindo SIL de alto grau: ASC-H vs. HSIL. (A) Objetiva de 20x. (B) Objetiva de 40x. (Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: http://screening.iarc.fr/atlas_histo.php?lang=1)



Mesmo agrupando as supostas lesões poderão existir discrepâncias entre LSIL e HSIL, variando entre 10 a 15%, e entre a citologia e histologia em 15 a 25% das mulheres portadoras de LSIL que, após a histologia, apresentam NIC-II ou NIC-III. Estudos relatam que as lesões LSIL apresentam maior concordância com a colposcopia e histologia, 81,6%; e as HSIL correspondem, histopatologicamente, à NIC-III em 87,1% e NIC-II em 67,9%.

Para as lesões intraepiteliais com presença de coilócitos, discretas alterações no contorno nuclear de células maduras e hiper cromasia deverão ser descritas como LSIL + HPV (Figs. 8-4 e 8-5). As alterações decorrentes do HPV anteriormente eram descritas como “efeito citopático do HPV” ou “coilocitose”, estando ou não associadas à displasia (Quadro 8-5).

Sabe-se que mais de 90% das lesões intraepiteliais originam-se do HPV, e que aproximadamente 80% das mulheres com biópsia NIC-I apresentam HPV de alto risco. Cerca de 9 a 16% das pacientes citologicamente diagnosticadas com LSIL são classificadas como NIC-II e III na histologia. Cerca de 98% dos tumores invasivos e seus precursores contêm tipos de HPV de “alto risco”, predominantemente o HPV-16.

Um dado importante é que, aproximadamente, 57% dos casos de NIC-I regredem espontaneamente, e apenas 11% progridem para NIC-II e III. O carcinoma escamoso poderá se desenvolver em 0,3% dos casos com NIC-I (Figs. 8-6 a 8-8).

Um dos problemas para o citologista menos experiente é diferenciar as alterações reativas da LSIL. O Quadro 8-6 elenca alguns critérios importantes que contribuem para esta distinção.

Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL)

Essa classificação engloba as classificações displasia moderada (NIC-II), displasia grave e carcinoma *in situ* (NIC-III). É importante lembrar que a diferença entre displasia e carcinoma *in situ* é a capacidade de maturação do epitélio escamoso atípico, só há maturação nas displasias. As alterações na HSIL são verificadas na LSIL, porém mais acentu-

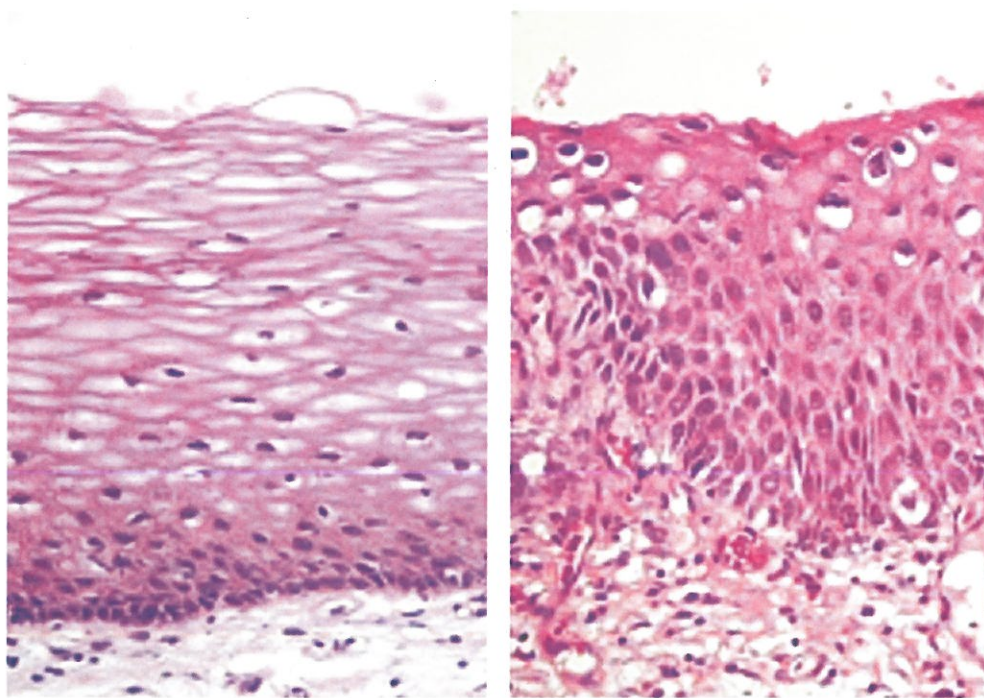


Fig. 8-4. Corte histológico cervical. A figura à esquerda representa um epitélio normal, com estratificação e espaços em branco celulares decorrentes do depósito de glicogênio. A figura à direita representa infecção por HPV com coilócitos de núcleos atípicos e halo perinuclear (HE).

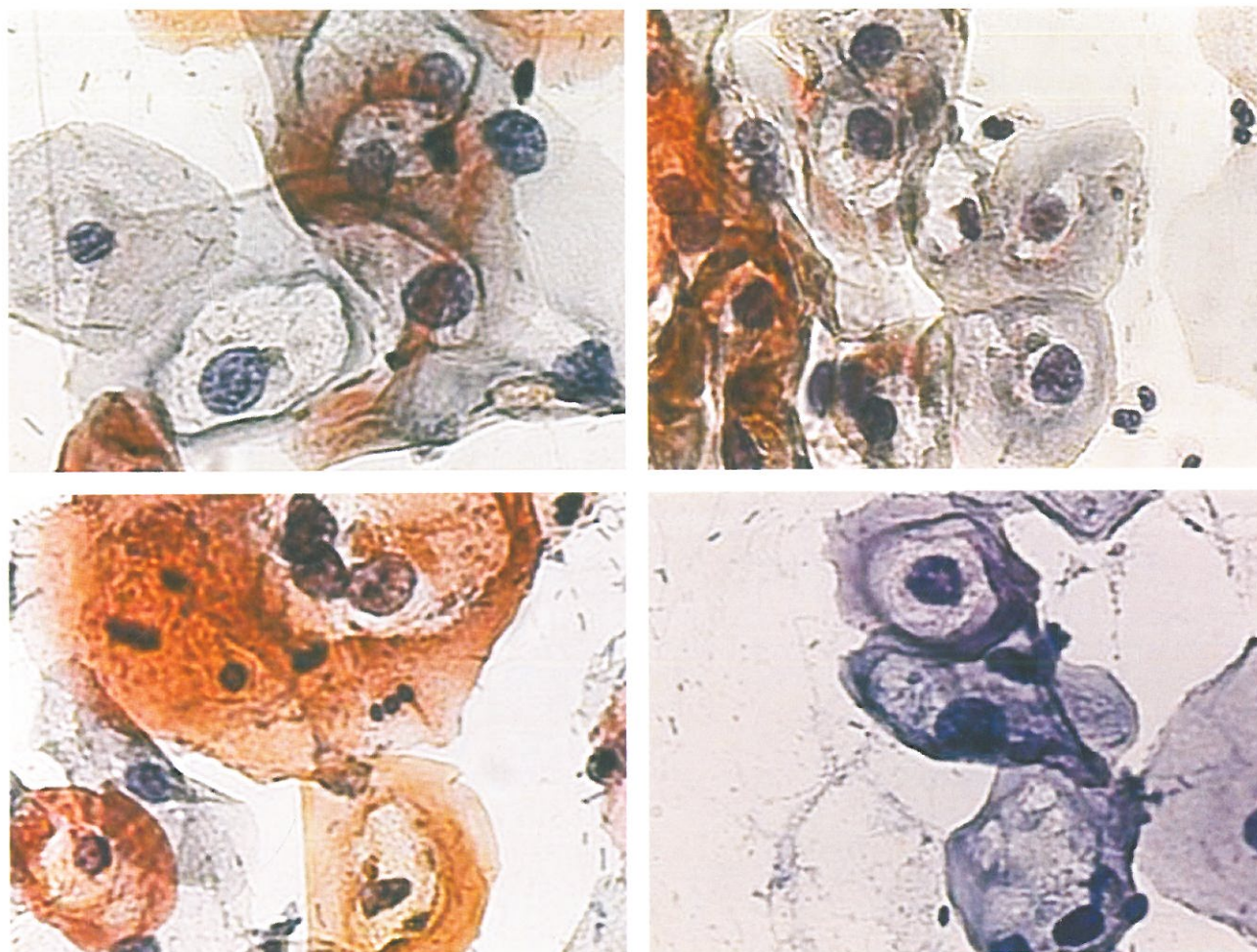


Fig. 8-5. LSIL + HPV. Efeito citopático do HPV (coilocitose). Grande halo perinuclear, bi ou multinucleação, alguns núcleos aumentados em tamanho, hiper cromáticos, cromatina grosseira e discreta alteração no contorno nuclear (Papanicolaou).

QUADRO 8-5 Principais características morfológicas das lesões de baixo grau (LSIL)	
Células	Escamosas superficiais e intermediárias, isoladas ou agrupadas em monocamada
Citoplasma	Maduro, translúcido, eosinofílico ou basofílico e em tamanho normal. Margens citoplasmáticas distintas
Núcleo	Aumentado em 4 a 6 vezes com relação às células intermediárias. Bi ou multinucleação
Membrana nuclear	Irregular
Nucléolo	Raro ou ausente
Cromatina	Homogênea, finamente granular, hiper cromática
Associado ao HPV	Presença de coilocitos, citoplasma maduro, núcleo de tamanho variado quando comparado com o núcleo normal da célula intermediária normal, aumentado ou picnótico. Membrana levemente enrugada (em uva-passa), cromatina grosseira e discreta hiper cromasia. Grande halo perinuclear irregular com margens distintas aparentando em seu interior ausência de conteúdo (sem coloração)
Relação núcleo/citoplasma	Elevada
Causas de erros	Dessecamento, células naviculares, alterações inflamatórias, degeneração, deficiência de ácido fólico, reparo, radiação e atrofia

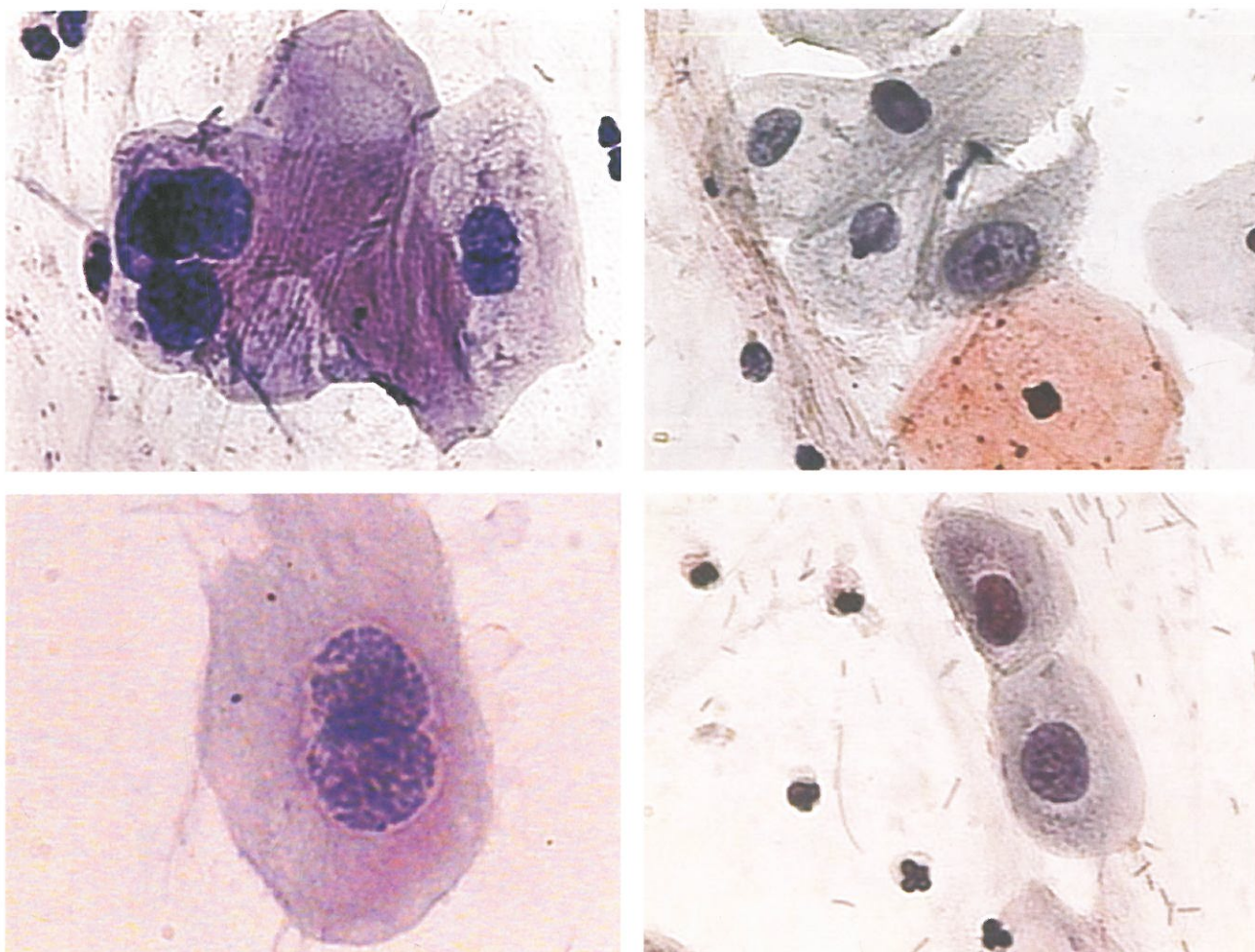


Fig. 8-6. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Células escamosas maduras, aumento do volume nuclear, cromatina grosseira e discreta alteração no contorno nuclear (Papanicolaou).

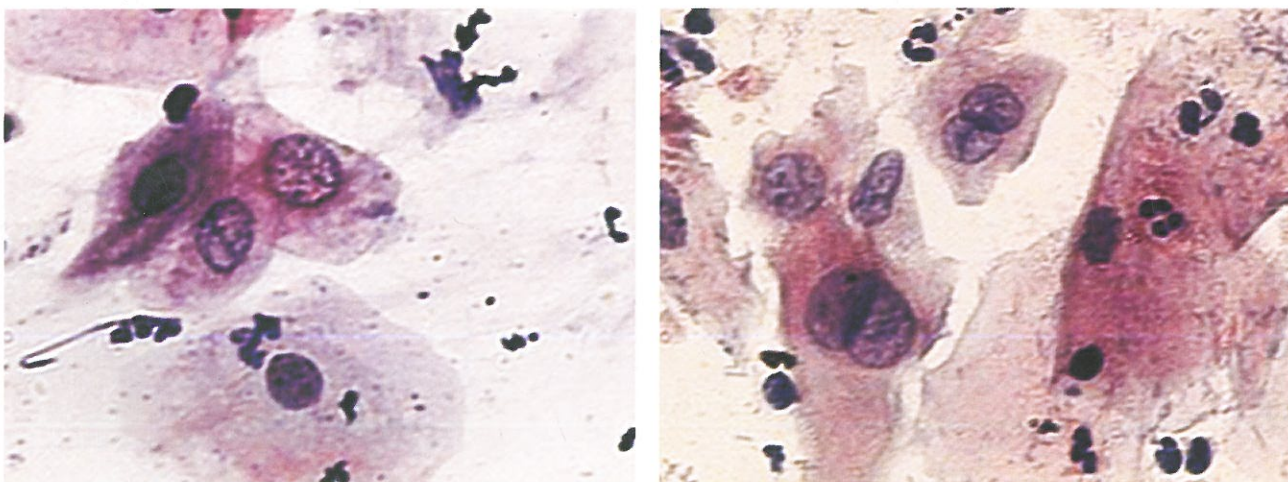
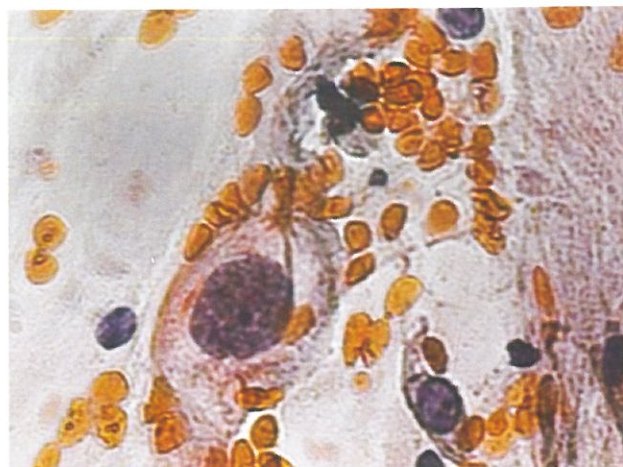


Fig. 8-7. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Células escamosas maduras, binucleação, aumento do volume nuclear, cromatina grosseira e discreta alteração no contorno nuclear (Papanicolaou).

Fig. 8-8. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Verificar aumento do volume nuclear, alteração no contorno nuclear e hiper Cromasia (Papanicolaou).



QUADRO 8-6 Como distinguir uma reação inflamatória de uma lesão intraepitelial (LIE)

	Inflamação	LIE
Agente causal	Pode aparecer (microrganismos)	Não se aplica
Sinais do HPV	Ausência de coilócitos	Presença de coilócitos
Citoplasma	Pode apresentar vacúolos. Margens citoplasmáticas apagadas. Policromasia. Pequenos e uniformes halos perinucleares	Pode-se apresentar denso. Membrana distinta. Coloração monocromática e ausência de halos perinucleares uniformes
Tamanho nuclear	Aumento aproximado de duas vezes em relação ao núcleo de uma célula intermediária	Aumento aproximado de 3 vezes em relação ao núcleo de uma célula intermediária
Morfologia nuclear	Contorno regular. Discreta hiper Cromasia, cromatina granular homogênea	Contorno levemente irregular, hiper Cromasia, cromatina grosseira e homogênea
Núcleo	Presente	Ausente
Taxa núcleo/citoplasma	Levemente aumentada	De leve a moderadamente aumentada
Fundo do esfregaço	Geralmente com exsudato inflamatório	Pode apresentar exsudato inflamatório

adas e com algumas características adicionais. As células são mais imaturas que na LSIL, do tipo basal e parabasal (Quadro 8-7). Encontra-se HPV de alto risco em cerca de 97% das mulheres com HSIL.

Nas lesões mais avançadas pode-se distinguir o HSIL do carcinoma escamoso invasivo pela presença de macronúcleos e diátese tumoral. No caso dos carcinomas invasivos ceratinizantes, devem-se verificar, também, o pleomorfismo nuclear e a ceratinização citoplasmática e, nos adenocarcinomas *in situ*, a presença de grupos celulares com núcleos periféricos em pluma e núcleos (Figs. 8-9 a 8-15).

O envolvimento glandular endocervical com HSIL pode mimetizar uma lesão glandular. Cerca de 40% das atipias glandulares são HSIL na biópsia.

QUADRO 8-7 Características das lesões escamosas intraepiteliais de alto grau (HSIL)

Células	Isoladas, em monocamadas, eventuais agrupamentos sinciciais (comuns nas lesões avançadas invasivas). Agrupamentos densos e hiper cromáticos são frequentes nos carcinomas <i>in situ</i> , bem como células isoladas redondas, pequenas com núcleos em "uva-passa", monoformas
Citoplasma	Abundante nas lesões iniciais compatíveis, histologicamente, com NIC-II e NIC-III (displasias moderada e grave), em que se observam citoplasma de células intermediárias e parabasais, respectivamente, denso, com predominância de basofilia. Nas lesões mais avançadas, NIC-III (carcinoma <i>in situ</i>) o citoplasma é escasso, porque a diferenciação não acontece, e as células apresentam-se imaturas, redondas ou ovais, com escasso citoplasma. Pode haver ceratinização marcada pela eosinofilia
Núcleo	Coriomegalia (3 vezes o núcleo de uma célula intermediária) Variação da forma
Membrana nuclear	Muito irregular
Nucléolo	Eventuais e cromocentros
Cromatina	Heterogênea, com grânulos grosseiros, eventual paracromatina e hiper cromasia
Relação núcleo/citoplasma	Alta
Observação	Quanto mais grave a lesão, mais imaturas são as células
Causas de erros	Metaplasia escamosa, agrupamentos de células basais e parabasais na atrofia, histiócitos, pseudoparaceratose, cervicite folicular, hiperplasia de células de reserva, células endocervicais e endometriais, DIU e hiper coloração

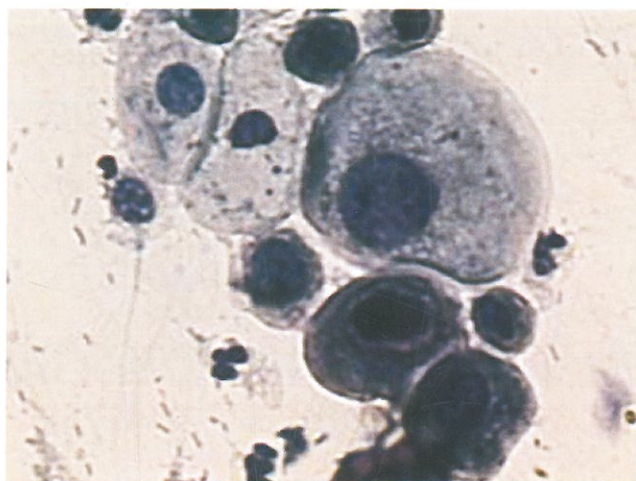
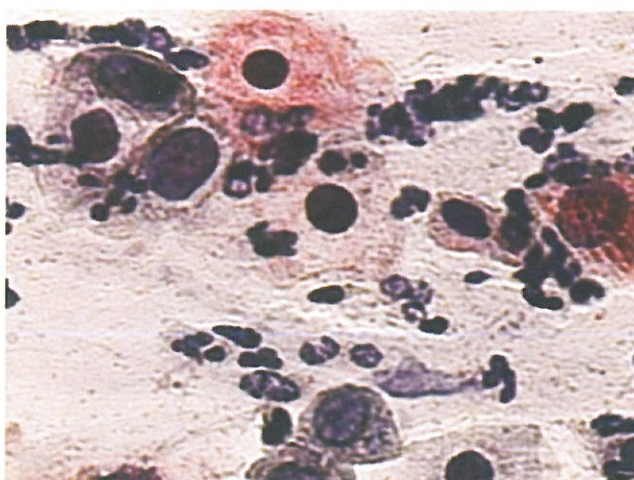
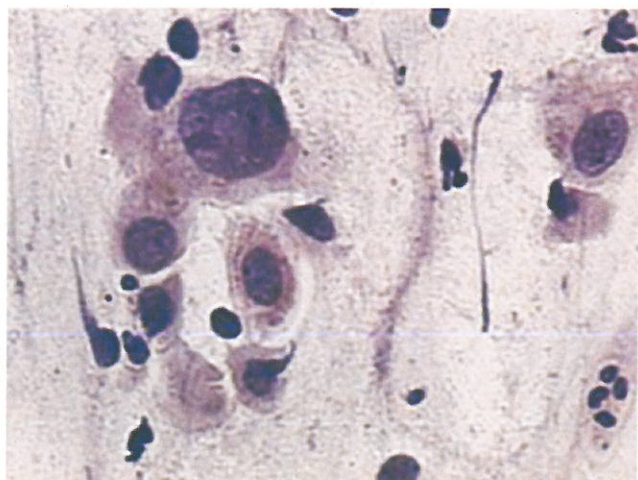
**Fig. 8-9.** Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/NIC-II). Células imaturas com citoplasma denso, núcleos hiper cromáticos e alteração no contorno nuclear. Citoplasma presente e em diferentes graus de maturação (Papanicolaou).**Fig. 8-10.** Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/NIC-III). Núcleos hiper cromáticos, volume aumentado e discretas alterações no contorno nuclear, halo perinuclear e ceratinização. Ainda há presença de citoplasma maduro e abundante (Papanicolaou).

Fig. 8-11. Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/NIC-III). Citoplasma ceratinizado com núcleos hipercromáticos, picnóticos e anisonucleose (Papanicolaou).

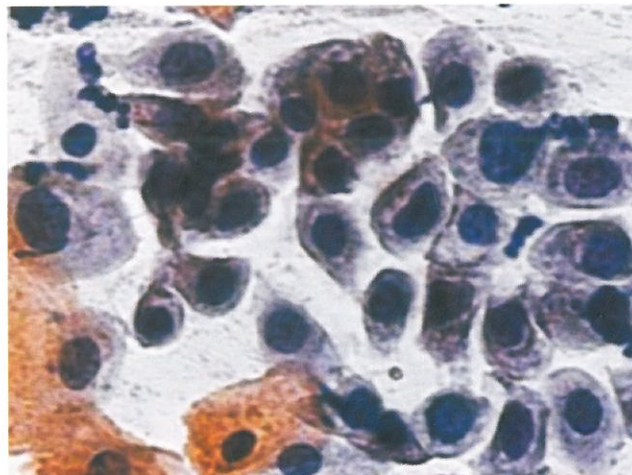
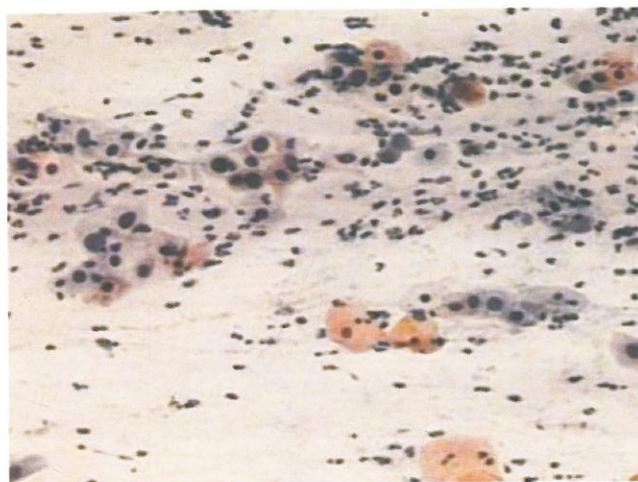
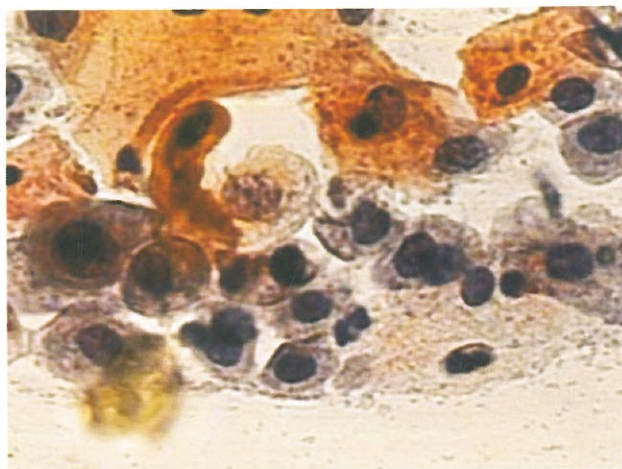


Fig. 8-12. Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/NIC-II). À esquerda (menor aumento) observa-se a disposição de células pleomórficas com núcleos destacadamente hipercromáticos. À direita, núcleos com alterações no contorno nuclear, moderada relação núcleo/citoplasma. Alta celularidade (Papanicolaou).

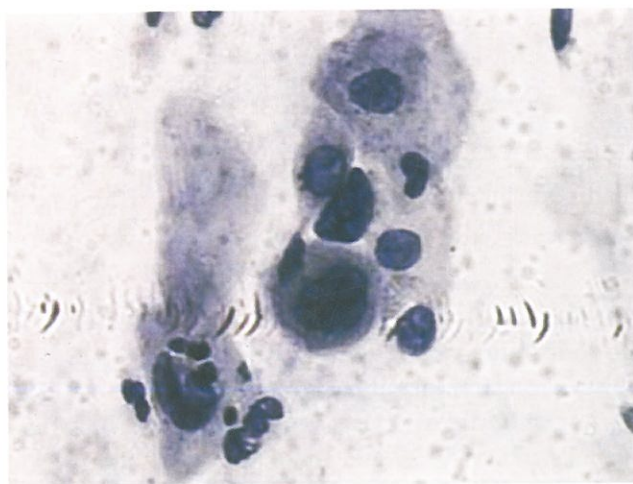


Fig. 8-13. Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/NIC-III). À esquerda, núcleo inferior em forma de "uva-passa". À esquerda, anisonucleose, hipercromasia, alteração de contorno de células em vários estágios de maturação. Vacúolos citoplasmáticos (Papanicolaou).

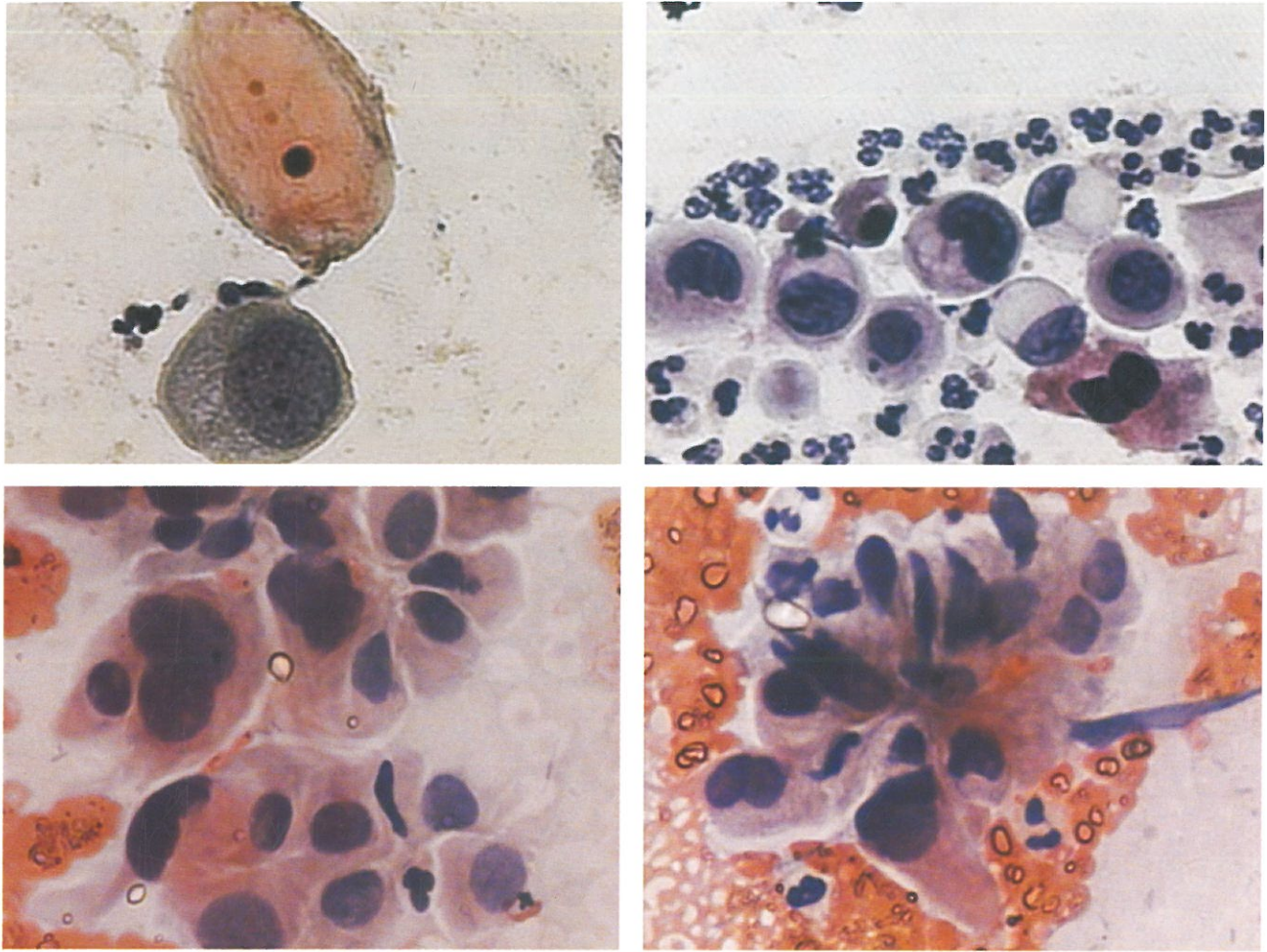


Fig. 8-14. Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/NIC-III). Células imaturas com escasso citoplasma, vacúolos citoplasmáticos, aumento do volume nuclear, hiperchromasia destacada, alteração no contorno nuclear (núcleos em "uva-passa") e pleomorfismo nuclear (Papanicolaou).

HSIL com características suspeitas de invasão

Esta terminologia se refere aos casos onde as alterações compatíveis com HSIL apresentam, ainda, maior intensidade, por exemplo, acentuado pleomorfismo celular e nuclear, ceratinização com ausência de diátese tumoral. Observa-se, também, necrose epitelial celular focal, micronúcleos com presença acentuada ou não de células inflamatórias e sangue. Estes esfregaços podem aparecer com fundo claro e limpo (Fig. 8-16). Essa classificação corrobora com os quadros de microinvasão diagnosticados na histologia.

■ LESÕES GLANDULARES NÃO INVASIVAS

Avaliar células glandulares não é tarefa fácil, principalmente em razão da amostragem e interpretação. Um fato que muito contribuiu para a amostragem das lesões glandulares foi o uso da escova cervical, haja vista que a atipia glandular endocervical não é comum, representa menos de 1% de todos os diagnósticos cervicais (média entre 0,3-0,5%) de toda a casuística atípica na citologia, entretanto, são lesões com grau de dificuldade de detecção para alguns citologistas menos experientes. Outro grande problema é na distinção entre uma atipia glandular e as lesões glandulares, por não haver critérios bem estabelecidos. A citologia cervicovaginal não é a metodologia mais apropriada para rastrear as lesões glandulares, mas pode contribuir em percentual significativo de detecção.

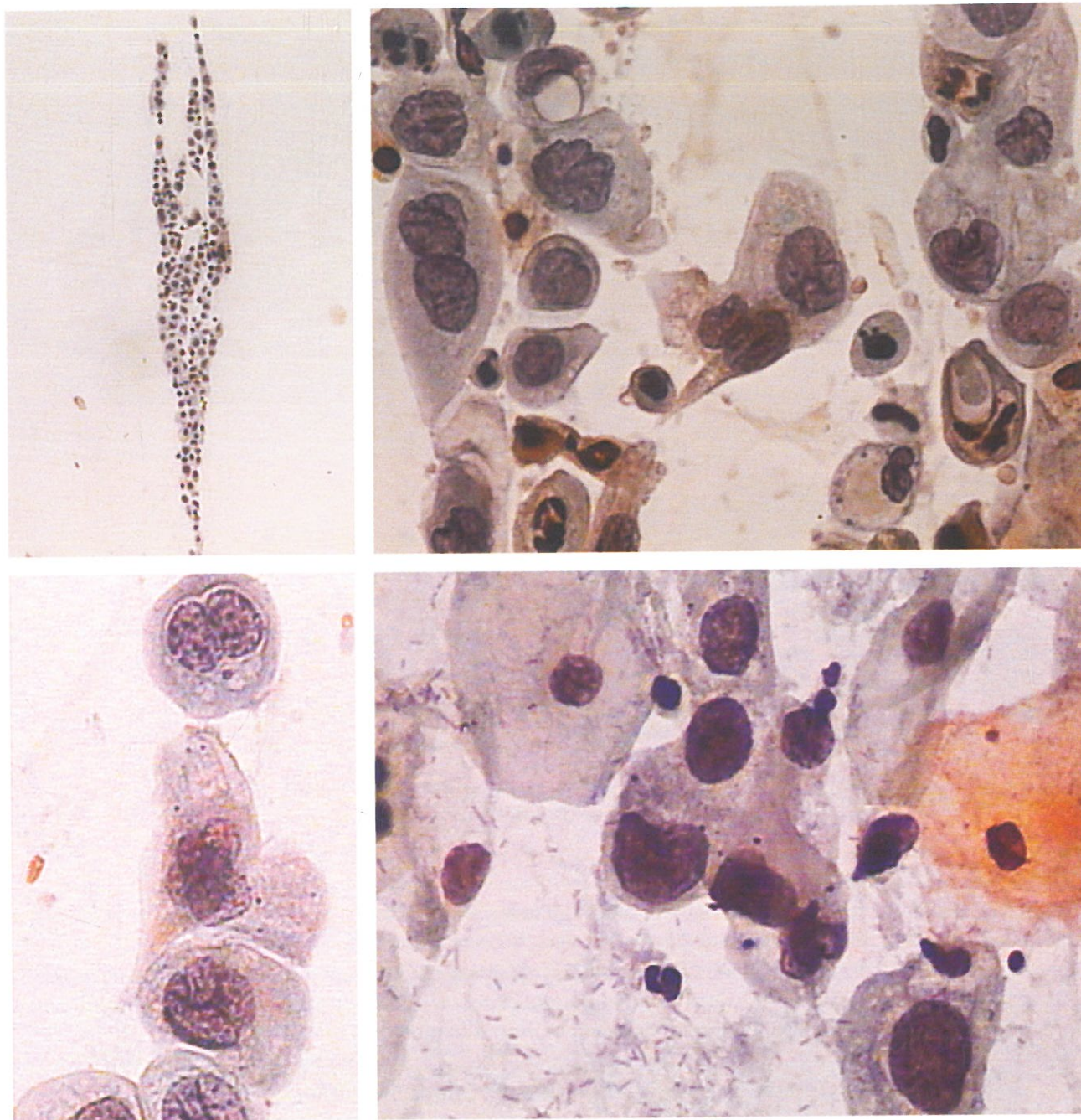


Fig. 8-15. Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/carcinoma *in situ*). Na figura superior esquerda, em menor aumento, observa-se o arranjo em fila indiana compatível com a antiga classificação carcinoma *in situ*. Nas demais figuras, células com núcleos hipercromáticos, contorno irregular, anisonucleose, pleomorfismo, cromatina grosseira, espaços vazios e cordões cromatínicos. Na imagem inferior, à direita, há presença de maturação citoplasmática (Papanicolaou).

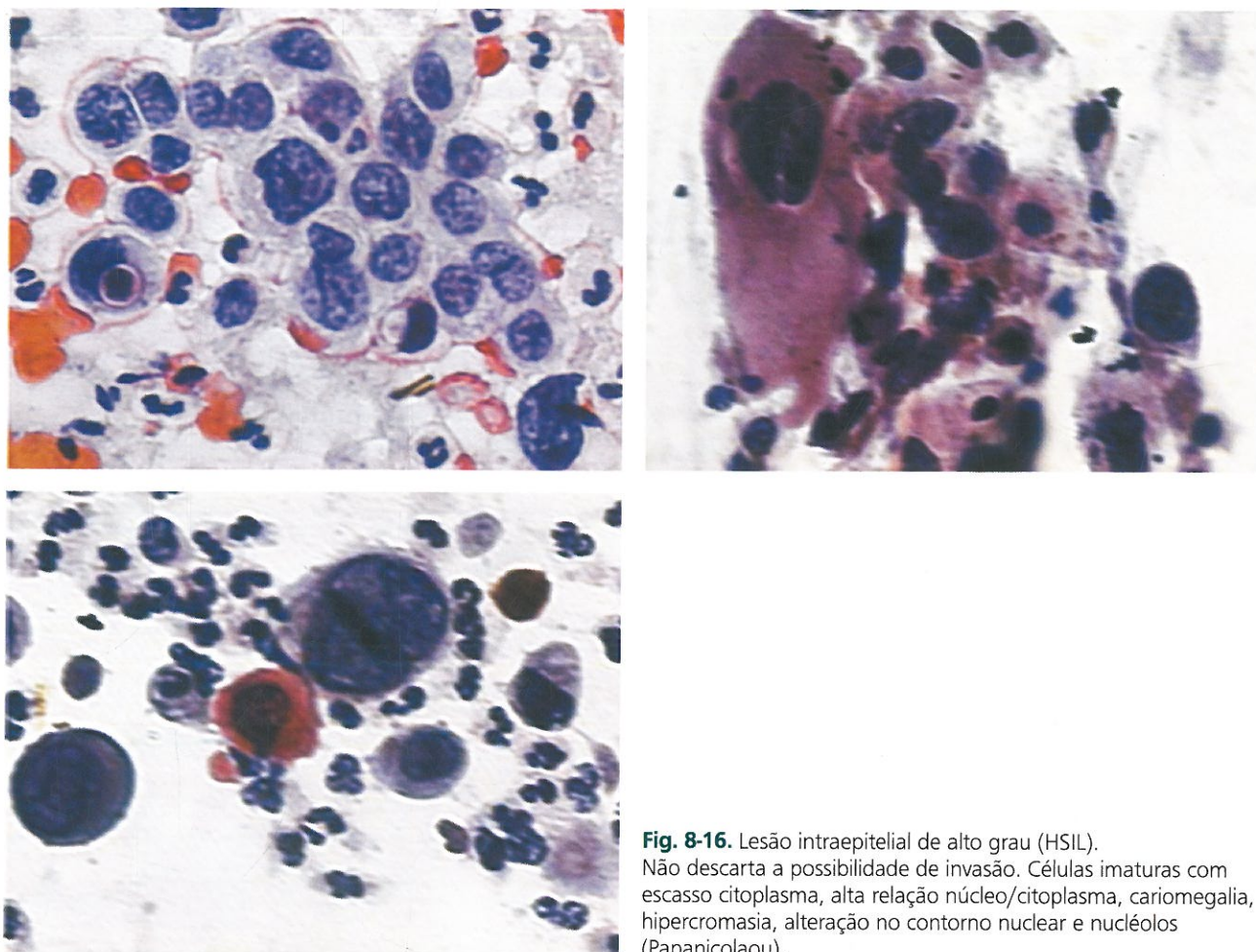


Fig. 8-16. Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Não descarta a possibilidade de invasão. Células imaturas com escasso citoplasma, alta relação núcleo/citoplasma, cariomegalia, hiperchromasia, alteração no contorno nuclear e nucléolos (Papanicolaou).

Na citologia em base líquida as alterações tornam-se mais evidentes, e o citologista deve ser prudente quanto aos critérios para a conclusão do laudo.

O Quadro 8-8 resume as principais características para diferenciar uma reação inflamatória de uma atipia glandular, pois as células glandulares respondem, substancialmente, aos processos inflamatórios, dificultando a diferenciação.

Atipia em células glandulares endocervicais

Estas alterações ultrapassam as alterações reativas ou reparadoras, mas não apresentam alterações de adenocarcinoma.

Apesar de os achados glandulares atípicos serem discriminados conforme o tipo celular, nem sempre é fácil distinguir se é endocervical ou endometrial, informação importante, uma vez que os procedimentos podem variar substancialmente. Nesses casos o Sistema Bethesda reserva o termo “atipia de célula glandular” sem especificar a origem. Também foi eliminada a expressão “possivelmente reativas” e, caso não haja outras especificações, criou-se a expressão “sem outras especificações” (Fig. 8-17). São características:

- Presença de algumas características do adenocarcinoma *in situ*.
- Hiperchromasia leve.
- Agrupamentos de células endocervicais em monocamada.

QUADRO 8-8 Como distinguir uma reação inflamatória de uma atipia glandular

	Inflamação	Atipia glandular
Agente causal	Pode aparecer (microrganismos)	Ausente
Sinais de HPV	Ausência de colócitos	Não há
Células/agrupamentos	Células isoladas ou em camada única e formas variadas	Isoladas ou agrupadas Forma colunar
Citoplasma	Granular Células caliciformes	Menos granular
Núcleo	Normocrômico	Hipercromático
Nucléolo	Macronucléolo	Menos proeminente
Mitose	Presente	Presente
Apoptose	Ausente	Presente
Diátese	Não tumoral	Tumoral
Fundo do esfregaço	Geralmente com exsudato inflamatório	Pode apresentar exsudato inflamatório

- Núcleo aumentado em aproximadamente 3 vezes o núcleo de uma célula glandular endocervical, redondo ou oval.
- Perda de polaridade.
- Nucléolos pequenos.
- Citoplasma colunar, vacuolado, margens distintas.
- Relação núcleo/citoplasma alta.
- Mitoses eventuais.

O Quadro 8-9 resume as principais características que diferenciam uma atipia em células glandulares de atipias em células glandulares endocervicais.

As células glandulares são muito delicadas e, por isso, a coleta deverá ser cuidadosa, com a escovinha na cérvix e canal endocervical, bem como na deposição das células na lâmina, quando em uma citologia convencional. Nas citologias em base líquida todo o material é depositado no líquido preservador, e a probabilidade de danos celulares diminui, porém há desvantagens na preservação dos agrupamentos celulares.

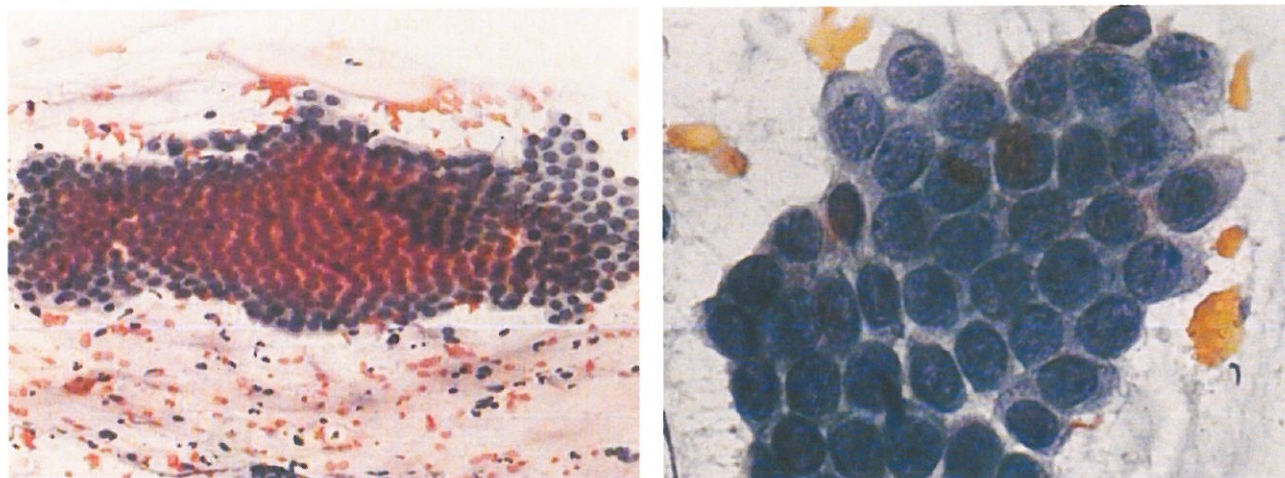


Fig. 8-17. Atipia de células endocervicais. Agrupamento plano, anisonucleose discreta, nucléolos evidentes, cromatina grosseira e discreta hiperchromasia (Papanicolaou).

QUADRO 8-9 Características das atipias em células glandulares *versus* atipias em células glandulares endocervicais

	Atipias em células glandulares	Atipias em células glandulares endocervicais
Células	Glandulares indeterminadas, redondas, ovais ou com discreto pleomorfismo. Agrupamentos planos ou tridimensionais	Glandulares endocervicais em agrupamentos planos, coesos e cheios
Citoplasma	Escasso a moderado	Citoplasma colunar, vacuolizado e com margens distintas
Núcleo	Aumento de 2 a 3 vezes o núcleo normal das células endocervicais. Anisocitose	Núcleo aumentado, mais que 3 vezes o núcleo de uma célula normal endocervical, discreta sobreposição, redondo, oval. Leve perda de polaridade
Membrana nuclear	Discreta alteração	Discreta alteração
Nucléolo	Eventuais	Pequenos
Cromatina	Grosseira. Discreta hiper cromasia	Grosseira. Hiper cromasia
Mitose	Eventual	Raras figuras
Relação núcleo/citoplasma	Relativo aumento	Aumento

Atipia em células endocervicais favorecendo neoplasia

Nesse tipo de atipia ainda não é possível caracterizar o adenocarcinoma; apenas algumas alterações são verificadas como se fossem indícios de uma lesão mais avançada. As características citológicas estão apresentadas no Quadro 8-10 (Figs. 8-18 e 8-19).

Atipia em células glandulares endometriais

Pode estar presente nos esfregaços coletados no período menstrual, nas hiperplasias endometriais atípicas, endometrites, pólipos endometriais, terapia hormonal e nas alterações de Arias-Stella.

QUADRO 8-10 Características das atipias em células glandulares endocervicais possivelmente neoplásicas *versus* adenocarcinoma *in situ* (AIS)

	Atipias em células glandulares endocervicais possivelmente neoplásicas	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Células	Colunares, em agrupamentos cheios, bidimensionais, planos, extensos ou em rosetas e pseudoestratificação	Aumento da celularidade. Grupos densos de células colunares. Agrupamentos bidimensionais padrão "favo de mel". Rosetas e ácinos. Faixas e pseudoestratificação. Células isoladas
Citoplasma	Citoplasma diminuído com margens mal definidas	Colunar, finamente vacuolizado, anfófilo e cianofílico
Núcleo	Aumentado, alongado. Pode apresentar rosetas ou núcleos organizados em forma de plumas (<i>feathering</i>). Sobreposição	Aumentado em 2 a 3 vezes um núcleo de célula endocervical normal (média de 75 μm^2), redondo, oval, em forma de bastões. Anisonucleose e perda de polaridade. Mostram-se periféricos e dispostos em plumas
Membrana nuclear	Discreta alteração de contorno	Irregular
Nucléolo	Raro. Quando presentes são evidentes	Geralmente pequenos
Cromatina	Hiper cromasia	Granular uniforme grosseira. Hiper cromasia
Mitose	Ocasionais	Pode aparecer
Relação núcleo/citoplasma	Aumento	Discreto aumento

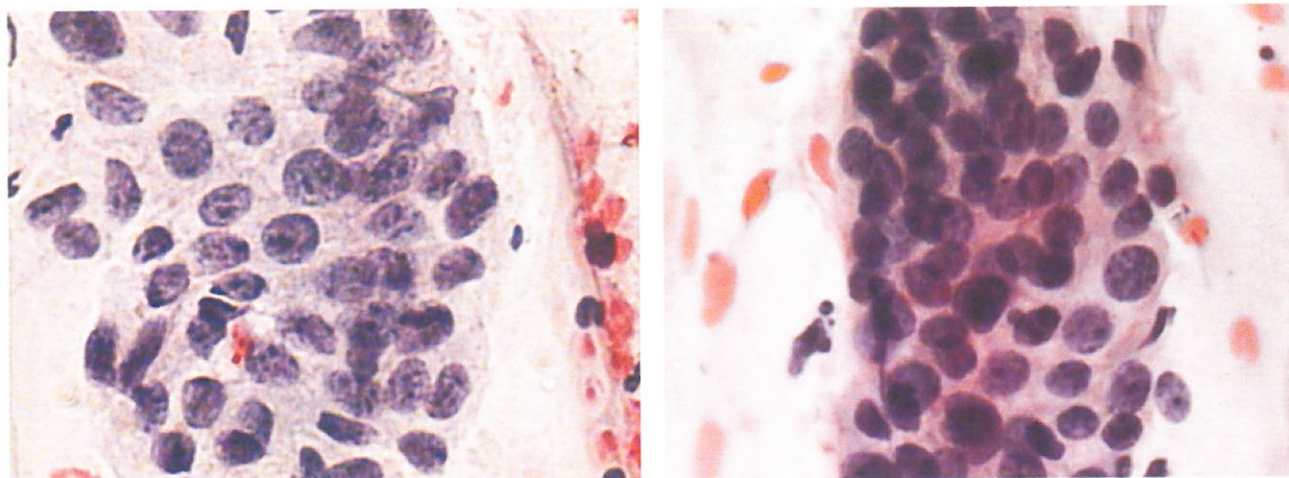


Fig. 8-18. Atipia de células endocervicais favorecendo neoplasia. Células endocervicais em agrupamentos cheios, bidimensionais, citoplasma diminuído com margens mal definidas, anisonucleose, núcleos aumentados, alongados e em sobreposição. Discreta alteração de contorno, hipercromasia e nucléolos evidentes (Papanicolaou).

As alterações citológicas são caracterizadas por:

- Células dispostas em pequenos agrupamentos (5-10 células) coesos.
- Citoplasma escasso, ocasionalmente vacuolizado.
- Núcleos ligeiramente aumentados com hipercromasia moderada e ocasionais pequenos nucléolos, quando visualizados.
- Margens celulares mal definidas.

■ ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL *IN SITU* (AIS)

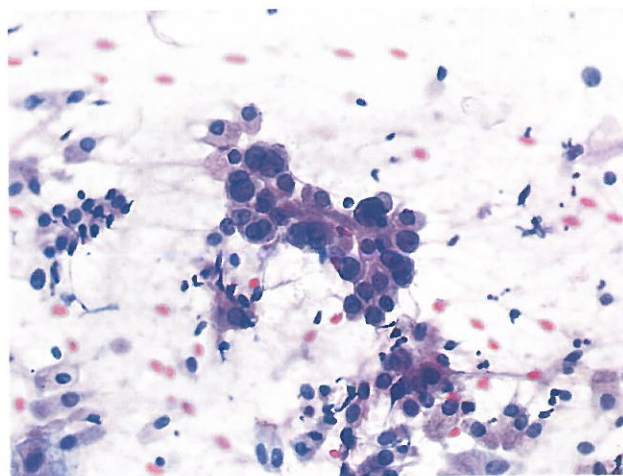
Considerado o equivalente glandular da lesão NIC-III e precursor do adenocarcinoma endocervical invasivo, pode ser detectado vários anos antes de evoluir para a invasão.

Alguns estudos têm demonstrado uma associação entre esse tipo de lesão e a infecção pelos HPVs 16 e 18, principalmente o 18. Em decorrência da sensibilidade da citologia cervicovaginal, a incidência do adenocarcinoma invasivo é mais alta que o AIS.

É possível encontrar associação a lesões intraepiteliais escamosas em, aproximadamente, 25 a 50% dos casos. Cerca de 40% das atipias glandulares mostram-se como HSIL na histologia.

Fig. 8-19. Agrupamento de células atípicas do tipo glandular com núcleos aumentados e um padrão de cromatina regular. Comparar com células colunares normais. Nucléolos são ocasionalmente visíveis (Papanicolaou).

(Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1>)



O Quadro 8-9 elenca as principais características citológicas do AIS e as compara com as das atipias glandulares endocervicais, possivelmente neoplásicas. Em alguns momentos os critérios mostram-se muito subjetivos e podem confundir o citologista (Fig. 8-20).

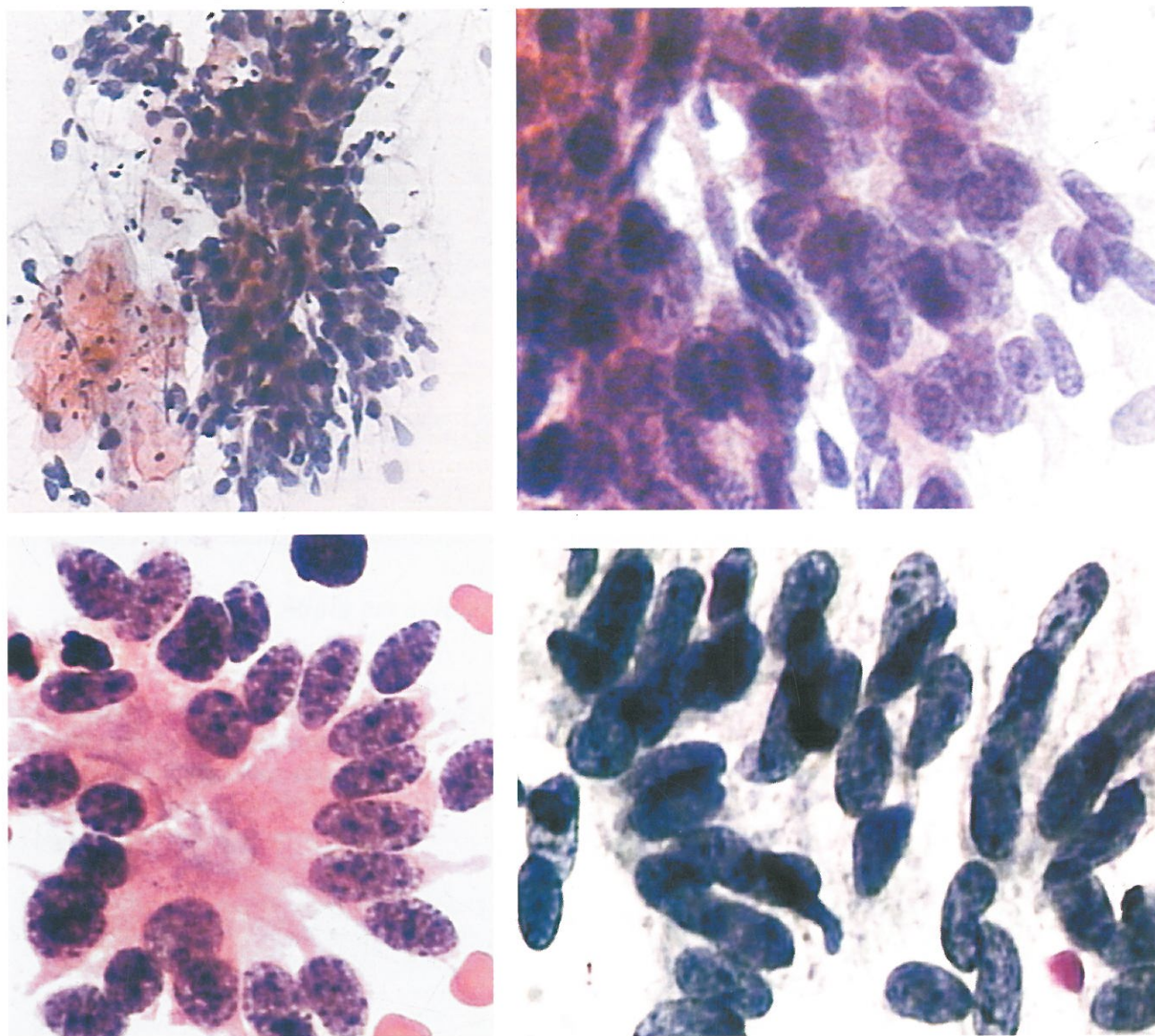


Fig. 8-20. Adenocarcinoma *in situ*. Núcleos dispostos em plumagem *Feathering*, hiper cromáticos e em forma de bastões (longos). Na figura inferior esquerda, formação em roseta (Papanicolaou).

LESÕES INVASIVAS

As lesões malignas (invasivas) são detectadas na citologia, principalmente, por alterações nucleares, e complementadas, com alterações citoplasmáticas e presença de diátese tumoral. De forma sumária, o Quadro 9-1 classifica os sinais frequentes destas lesões por ordem de importância.

■ LESÕES INVASIVAS ESCAMOSAS

Quando uma lesão, além de comprometer toda sua extensão epitelial, rompe a membrana basal e infiltra o estroma subjacente, forma-se uma lesão invasiva. O carcinoma invasivo escamoso é o tumor mais comum da cérvix e geralmente acomete mulheres entre 45 e 55 anos de idade.

QUADRO 9-1 Características citológicas gerais de malignidade por ordem de importância

Célula	Alterações
Núcleo	<ul style="list-style-type: none">• Espaços nucleares irregulares e vazios (pode variar de tamanho)• Acentuado pleomorfismo nuclear (formas bizarras). Anisocariose (verificado, principalmente, no interior dos agrupamentos celulares) e multinucleação• Hiperchromasia: não é um critério exclusivo das lesões malignas, pode aparecer, também, nas lesões benignas, nesses casos observar se aparece isoladamente• Cromatina: irregular, com grânulos e cordões grosseiros, densos e sinuosos• Membrana nuclear: íntegra, porém com irregularidade no contorno e espessamento acentuado• Mitose: eventuais e atípicas• Nucléolos: proeminentes (mais destacados nas lesões glandulares), irregular, multinucleolação e halos perinucleares
	<ul style="list-style-type: none">• Cariomegalia• Multinucleação• Anisocariose
Citoplasma	<ul style="list-style-type: none">• Vacúolos citoplasmáticos anormais. Ceratinização e Hiperkeratose. Inclusões citoplasmáticas ou canibalismo (presença de corpos estranhos "célula em olho de coruja"). Halos perinucleares
Diátese tumoral	<ul style="list-style-type: none">• Frequente. Esfregaço "sujo"

Microinvasão

A lesão microinvasiva foi um conceito introduzido por Mestwrdt, em 1947. Trata-se de lesão que invade o estroma em 3 a 5 mm de profundidade e se estende por até 7 mm de largura. Posteriormente essa terminologia foi incluída na citologia, mas após o estabelecimento do Sistema Bethesda, a microinvasão foi abolida da citologia cervical, tornando-se exclusiva da histologia.

Nos esfregaços cervicais as alterações da microinvasão são muito semelhantes a HSIL ou carcinoma invasivo caracterizado por grande número de células atípicas, eventuais agrupamentos sinciciais, nucléolo destacado e, às vezes, eosinofílico, sinal muito importante para distinguir de uma displasia (HSIL), bem como o citoplasma eosinofílico. O esfregaço pode apresentar exsudato inflamatório.

São características gerais da invasão a ruptura da membrana basal e a presença de componentes estromais denominado “Diátese tumoral” composta de fibroblastos, sangue, exsudato proteináceo e células inflamatórias. Este é o único critério fidedigno para confirmação citológica da invasão o que não é percebido na microinvasão. Apesar da dificuldade de diferenciação, as características entre uma lesão HSIL (carcinoma *in situ*), microinvasão e carcinoma invasivo estão sumarizadas no Quadro 9-2.

Nas lesões invasivas há uma acentuação das atipias citológicas observadas nas lesões pré-malignas (LSIL e HSIL), porém outras alterações estarão presentes (Quadro 9.2).

A presença de “diátese tumoral” é marcada por material necrótico, sangue, polimorfonucleares e eventuais fibroblastos. Muitas vezes a diátese compromete a visualização das alterações celulares, levando ao diagnóstico errôneo de inflamação.

Apesar da descrição das alterações citomorfológicas descritas, é importante lembrar que dificilmente será possível constatar todas em um só esfregaço, mas a associação deles reforça a conclusão diagnóstica.

QUADRO 9-2 Principais características citológicas diferenciais entre o carcinoma *in situ* (HSIL), microinvasão e carcinoma invasivo

	HSIL (Carcinoma <i>in situ</i>)	Microinvasão	Carcinoma Invasivo
Célula	Redonda ou oval, imaturas, dispostas em pequenos grupos ou em fibras (fila indiana), com pontes intercelulares Agrupamentos sinciciais	Pequenos grupos celulares dispostos em fibra ou células isoladas	Fusiformes, em fibra, em “girino”, pleomórficas e bizarras
Citoplasma	Escasso, cianófilo Raramente eosinófilo	Cianófilo Eosinófilo	Ceratinizado Variado Alongado em fuso
Núcleo	Pequeno. Espaços vazios. Frequente binucleação e rara multinucleação. Ausência de amoldamento	Aumentado (+) multinucleação, mais frequente binucleação Amoldamento Cromocentros ligados entre si por estrias irregulares limitando espaços vazios	Aumentado (++). Pleomórfico. Alongado
Nucléolo	Eventual	Presente Grande, irregular Eosinofílicos	Proeminente
Cromatina	Irregular Hiperchromasia	Irregular (+)	Irregular (++)
Diátese tumoral	Ausente	Ausente	Presente

Carcinoma escamoso invasivo

O carcinoma escamoso invasivo é marcado pela invasão do estroma adjacente ao rompimento da membrana basal. Essa lesão acomete principalmente a ectocérvice. As características citomorfológicas são quase as mesmas observadas nas lesões HSIL, porém mais acentuadas com presença ou não da diátese tumoral e características próprias do subtipo tumoral (Figs. 9-1 a 9-4).

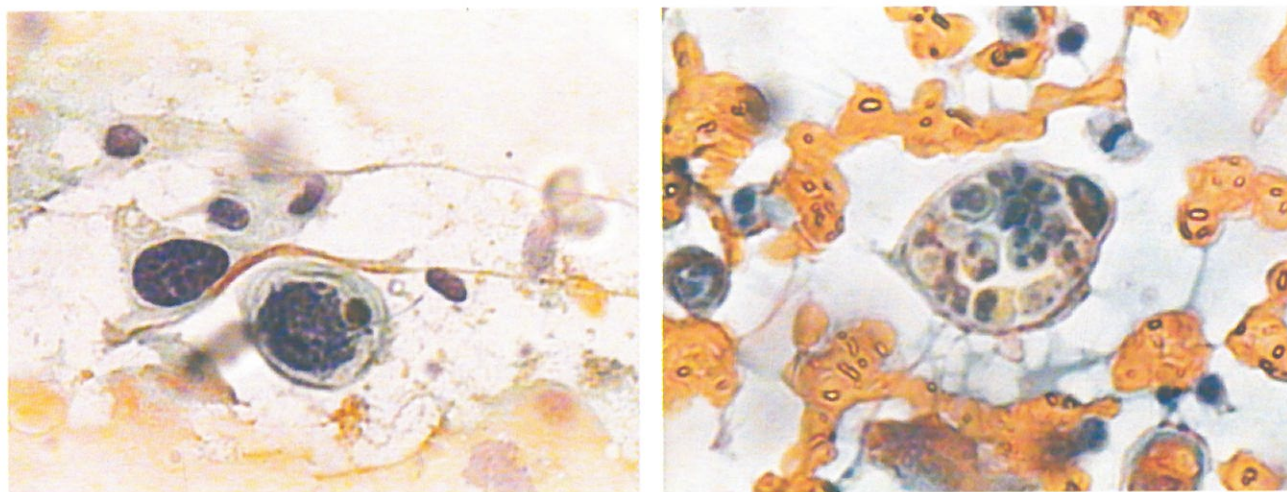


Fig. 9-1. Células de carcinoma escamoso. À esquerda, núcleos irregulares, anisonucleose, cromatina grosseira com espaços irregulares e citoplasma pleomórfico. À direita, o fenômeno de canibalismo (fagocitose) de células inflamatórias. Ao fundo, diátese tumoral, caracterizando o esfregaço como “sujo” (Papanicolaou).

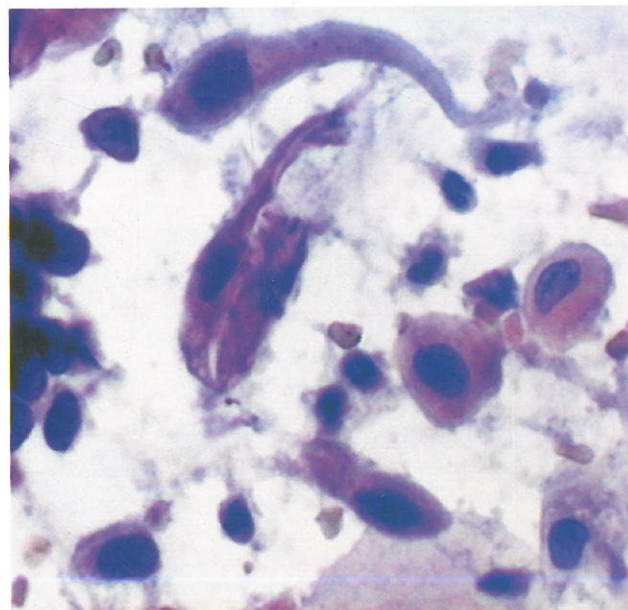


Fig. 9-2. Carcinoma escamoso invasivo. Células pleomórficas (em girino) de carcinoma escamoso ceratinizado (Papanicolaou).

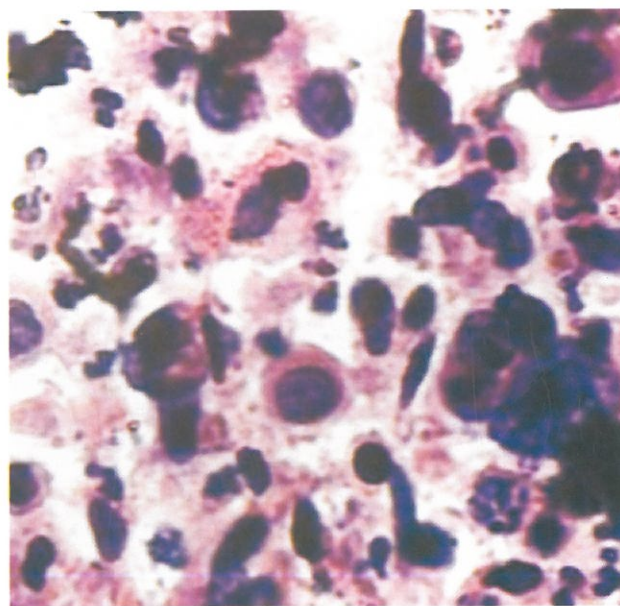
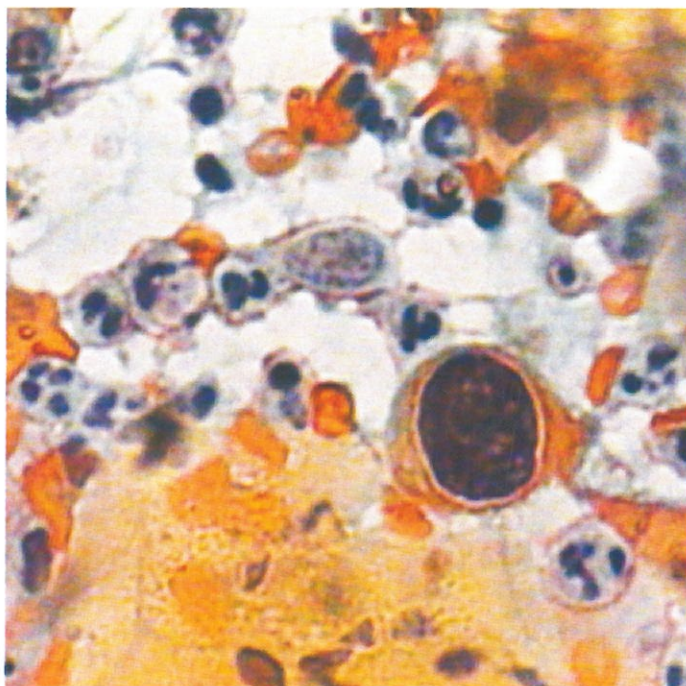


Fig. 9-3. Carcinoma escamoso indiferenciado. Células com acentuado pleomorfismo celular e nuclear, hiperchromasia e cromatina irregular (Papanicolaou).

Fig. 9-4. Carcinoma escamoso invasivo. Célula com escasso citoplasma ceratinizado, núcleo hipercromático com espaços vazios, irregularidade na membrana nuclear e eucromatina (Papanicolaou).



As principais características do carcinoma escamoso invasivo estão no Quadro 9-3.

Os carcinomas escamosos são classificados em ceratinizante, não ceratinizante de células grandes e de células pequenas.

As características do carcinoma invasivo ceratinizante bem diferenciado, não ceratinizante de células grandes e não ceratinizante de células pequenas estão comparadas no Quadro 9-4. Essa subclassificação não é indicada no Sistema Bethesda, mas, quando possível, deverá se citada. O Sistema recomenda apenas determinar a possibilidade de invasão ou o carcinoma de células escamosas propriamente dito, haja vista a necessidade de biópsia subsequente (Figs. 9-5 e 9-6).

QUADRO 9-3 Características específicas do carcinoma escamoso invasivo

Celularidade	Frequentemente alta (células neoplásicas)
Células	Redondas, ovais, alongadas ou pleomórficas. Geralmente menores que as células do epitélio normal. Dispostas isoladamente ou em arranjos sinciciais, com perda de polaridade celular
Citoplasma	Com características de células imaturas ou maduras
Núcleo	Anisonucleose. Cariomegalia. Redondo, oval, raramente fusiforme, picnótico ou pleomórfico. Membrana nuclear espessa
Nucléolo	Presente. Eventuais macronucléolos no carcinoma ceratinizado
Cromatina	Grosseira. Irregular, com presença de eucromatina e heterocromatina. Hiperchromasia
Relação núcleo/citoplasma	Aumentada
Fundo de lâmina	Considerado "sujo" em razão de diátese tumoral representada por precipitado granular, proteináceo, eosinofílico ou cianofílico (exsudato inflamatório e necrose tumoral). Hemossiderina, leucócitos e fragmentos celulares

QUADRO 9-4 Características dos carcinomas ceratinizantes *versus* não ceratinizantes de células grandes e pequenas

	Ceratinizante	Não Ceratinizante de Células Grandes	Não Ceratinizante de Células Pequenas
Células isoladas	Presente (++)	Presente (+)	Presente (+)
Células agrupadas	Presente (+) Raramente em sincícios	Presente (++) Sincícios	Presente (++) Fragmentos sinciciais
Forma da célula	Pleomórfica grande, gigante (bizarra) Alongada ou em fuso (célula em girino)	Grande Redonda poligonal Anisocitose acentuada	Ovoide
Variância da célula	Pleomórfica	Variável	Uniforme
Citoplasma	Denso Eosinofílico, com margens distintas Pérolas córneas (principal característica)	Cianofílico	Escasso e pode ser vacuolado Cianofílico
Núcleo	Anisonucleose Degenerado opaco ou picnótico	Frequentemente nus	Redondo ou oval, pequeno, ocasionalmente amoldado Mitoses frequentes
Cromatina	Hipercromática Irregular grosseira	Hipercromática Grosseira	Grosseiramente hipercromática granular
Nucléolo	Variável Eventual Rara presença de macronucléolo	Presente (++) Macronucléolos	Presente (+). Macronucléolos
Diátese	Eventual	Presente (++)	Presente (+)
Relação núcleo/citoplasma	Aumentada	Alta	Alta
Observações	Fundo geralmente limpo	Sujo	Sujo
Erros e diagnóstico diferencial	HSIL Hiperkeratose ou parakeratose, pseudoparakeratose na menopausa Pérolas reativas HPV Displasia ceratinizante, reações iatrogênicas Herpes Células estromais	Adenocarcinoma Tumor metastático Atrofia Reparo Pólen	Hiperplasia de células de reserva Células endometriais Cervicite folicular Núcleo em atrofia Células pequenas associadas à terapia com tamoxifeno, HSIL

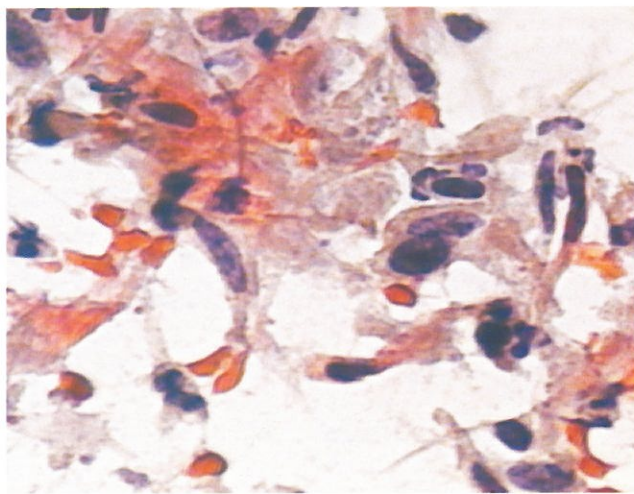
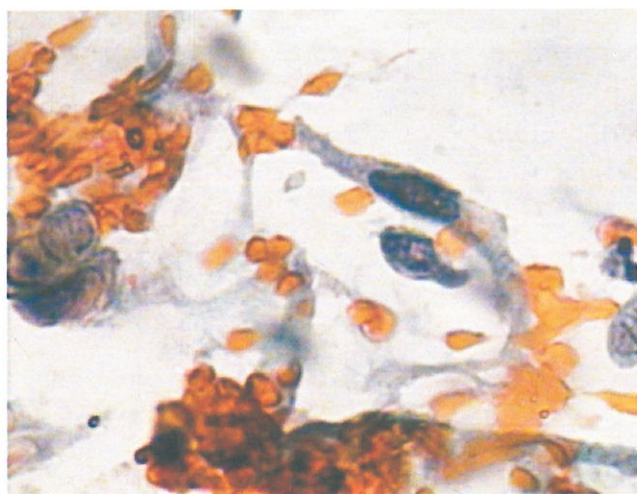
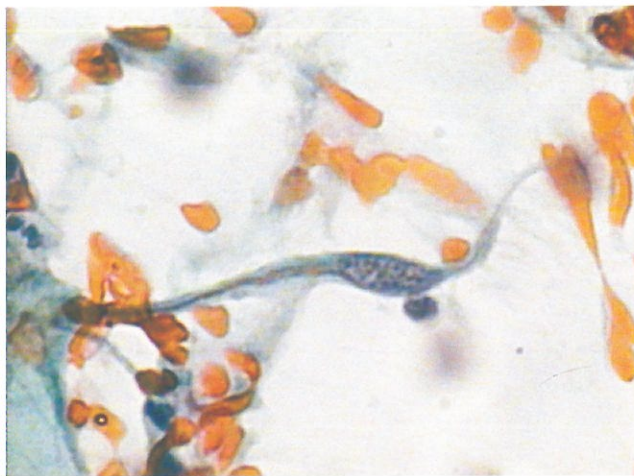
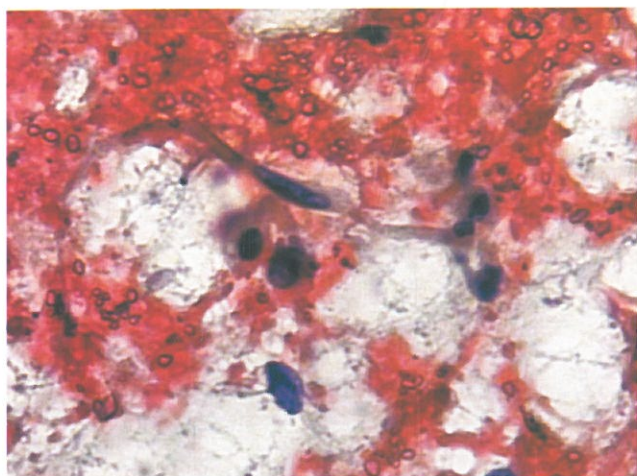


Fig. 9-5. Carcinoma escamoso ceratinizado. Células fusiformes muitas vezes confundidas com fibroblastos (Papanicolaou).

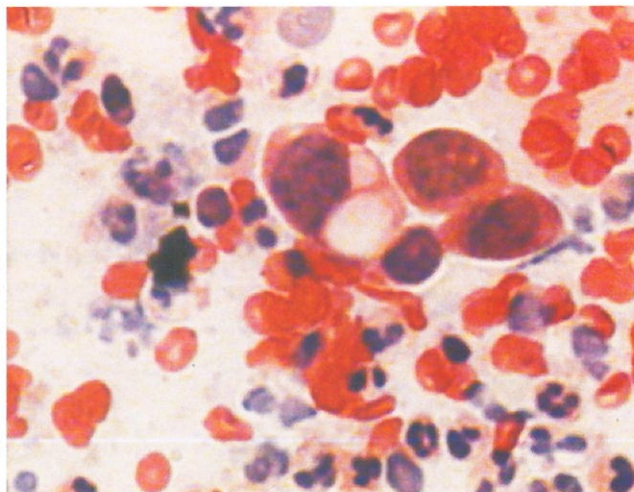
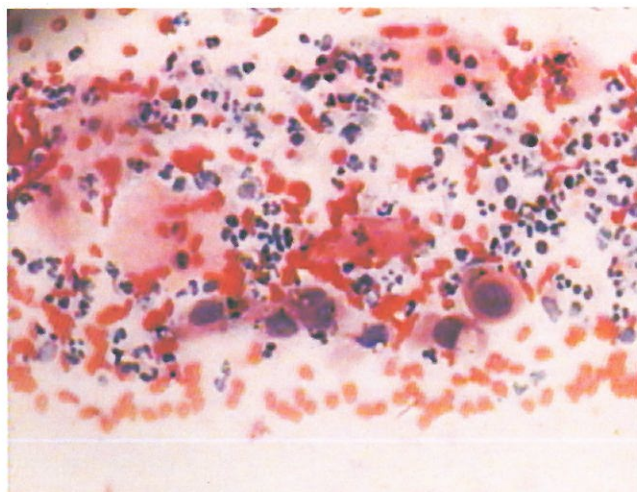


Fig. 9-6. Carcinoma escamoso ceratinizado. Células atípicas com vacúolos citoplasmáticos e nucleares e anisonucleose (Papanicolaou).

Carcinoma não ceratinizante de células grandes

Representa aproximadamente 70% dos tumores cervicais. Diferentemente do carcinoma ceratinizando, estes não apresentam agrupamentos em folha e pérola córnea. As células variam de redonda a oval. Surge, principalmente, das áreas de metaplasia (Fig. 9-7 e Quadro 9-5).

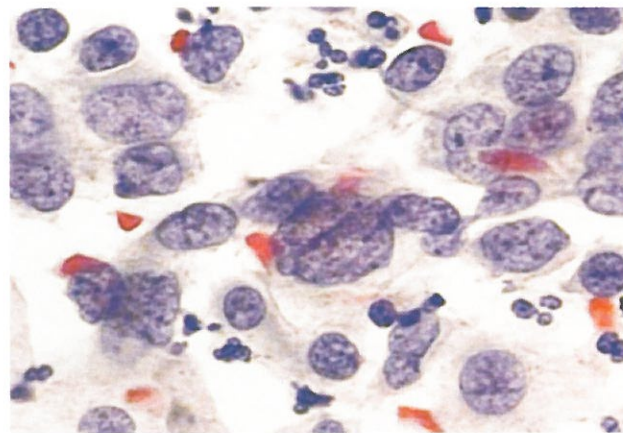


Fig. 9-7. Carcinoma não ceratinizante de células grandes. Células cianófilas, discretas alterações no contorno nuclear, cromatina irregular com espaços vazios (euromatina) e cordões cromatínicos (Papanicolaou).

■ LESÕES GLANDULARES INVASIVAS

Conforme o Sistema Bethesda, as anormalidades invasivas do epitélio glandular são:

- Adenocarcinoma endocervical.
- Adenocarcinoma endometrial.
- Adenocarcinoma extrauterino.
- Adenocarcinoma sem outras especificações.

QUADRO 9.5 Principais características específicas do carcinoma não ceratinizante de células grandes

Agrupamento	Sincícios. Fragmentos sinciciais e em fuso
Célula	<ul style="list-style-type: none"> • Grande • Redonda ou oval • Tamanho variado • Menor pleomorfismo celular que o ceratinizante
Citoplasma	<ul style="list-style-type: none"> • Citoplasma pode ser pobremente preservado • Cianófilo
Núcleo	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente desnudo atípico • Redondo, oval, grande, irregular
Nucléolo	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofílico • Grande e proeminente. Pode variar em tamanho, forma e número
Cromatina	<ul style="list-style-type: none"> • Irregular, hiper cromática, grosseira, assemelha-se a HSIL. Paracromatina
Mitose	<ul style="list-style-type: none"> • Eventual
Diátese	<ul style="list-style-type: none"> • Presente com <i>debris</i>
Ceratinização	<ul style="list-style-type: none"> • Rara e discreta
Erros de diferenciação	<ul style="list-style-type: none"> • HSIL • Adenocarcinoma • Reparo tecidual • Alterações iatrogênicas, herpes • Célula decidual

A citologia é uma metodologia de rastreamento (*screening*) principalmente voltado à detecção das lesões intraepiteliais escamosas e carcinoma de células escamosas. Para lesões glandulares a metodologia é limitada, resultado de problemas amostrais e de interpretação. A detecção do adenocarcinoma depende, principalmente, da presença de células esfoliadas na amostra coletada.

Considera-se o adenocarcinoma endocervical *in situ* o precursor do adenocarcinoma endocervical.

Adenocarcinoma endocervical invasivo

Representa cerca de 25-30% dos carcinomas cervicais frequentemente associados ao uso de anticoncepcivo oral e infecções pelo HPV 18. Na maioria dos casos é assintomático. As principais características citológicas estão no Quadro 9-6.

É frequente a presença de células escamosas atípicas derivadas de lesões escamosas coexistentes ou componente escamoso de adenocarcinoma de diferenciação escamosa parcial. Em alguns estudos constata-se que aproximadamente metade das lesões de adenocarcinoma *in situ* apresenta uma lesão intraepitelial escamosa associada, em sua maioria HSIL (Fig. 9-8).

QUADRO 9-6 Características citológicas do adenocarcinoma endocervical *versus* endometrial

Componente	Adenocarcinoma Endocervical	Adenocarcinoma Endometrial
Celularidade	Moderada	Baixa
Disposição	Células isoladas. Bidimensionais, raramente tridimensional. Agregados sinciciais, papilas. Perda de coesividade	Células isoladas ou em agrupamentos pequenos e densos, tridimensionais e papilares
Células	Colunares atípicas abundantes. Características mais marcantes que o AIS, porém pode apresentar sinais de invasão	Redondas isoladas ou em agrupamentos pequenos e densos. Menores que o adenocarcinoma endocervical
Citoplasma	Anfófilo. Finamente vacuolizado	Cianofílico. Escasso. Frequentemente vacuolizado
Núcleo	Aumentado. Pleomórficos. Membranas irregulares	Discretamente aumentado de tamanho. Anisonucleose. Perda de polaridade. Menores que o adenocarcinoma endocervical
Núcléolo	Frequente. Eventuais macronúcléolos	Raro. Pode ser pequeno, proeminente conforme o grau da lesão
Cromatina	Hipercromasia. Cromatina irregular. Paracromatina transparente	Hipercromasia moderada. Cromatina irregular. Paracromatina transparente
Mitose	Presente	Presente
Diátese	Diátese tumoral eventual menos intensa que o adenocarcinoma endometrial	Finamente granular ou "aquosa"
Histiócitos	Raros	Comuns
Relação núcleo/citoplasma	Baixa	Alta
Observação	Frequentemente associado à SIL	Não associado à SIL. Eventuais neutrófilos intracitoplasmáticos
Erros de diferenciação	Células endocervicais reativas, reparativas, metaplasia tubária, adenocarcinoma endometrial, carcinoma de célula escamosa indiferenciado, adenocarcinoma extrauterino, cervicite grave	Carcinomas de ovário, hiperplasia endometrial, carcinoma de célula escamosa não ceratinizado, célula folicular, histiócitos

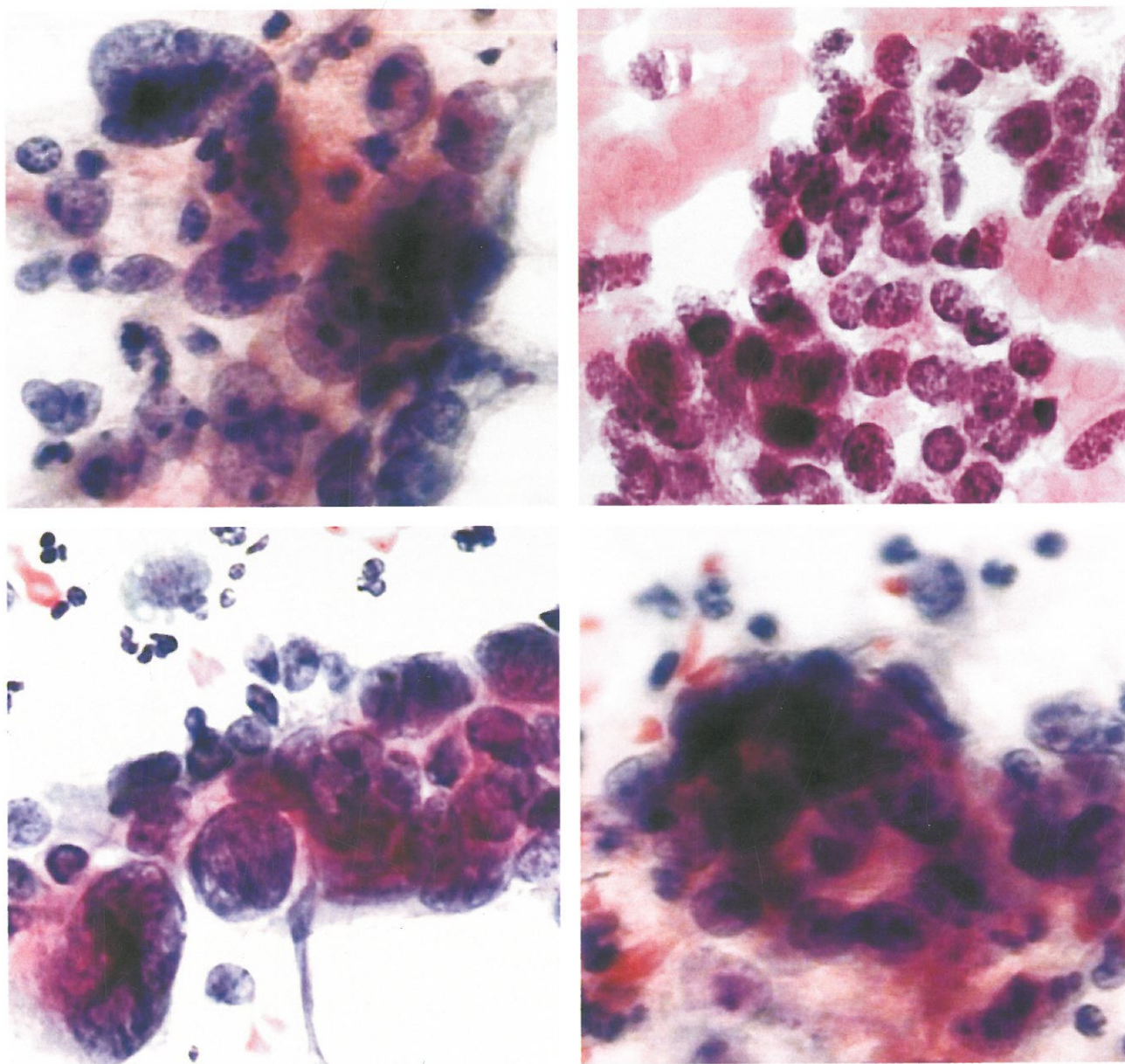


Fig. 9-8. Adenocarcinoma endocervical. Núcleos aumentados hiper cromáticos, cromatina irregular, discretas alterações no contorno nuclear (Papanicolaou).

Adenocarcinoma endometrial invasivo

Representa cerca de 80% dos adenocarcinomas, com maior incidência na pós-menopausa. A idade média dos diagnósticos é de, aproximadamente, 60 anos. São assintomáticos e o teste de Papanicolaou não é a metodologia apropriada para o rastreamento, haja vista que sua sensibilidade varia de 40-70%, dependendo da técnica empregada na coleta, sendo recomendada, para isso, a aspiração endometrial ou biópsia que elevam a especificidade até 99% (Fig. 9-9). As características estão representadas no Quadro 9-7.

Fig. 9-9. Adenocarcinoma endometrial (Papanicolaou).
(Fonte: Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopathology and cytopathology of the uterine cervix – Atlas Digital. IARC, Lyon, 2004. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1>)



QUADRO 9-7 Características do carcinoma escamoso *versus* adenocarcinoma

Carcinoma Escamoso	Adenocarcinoma
Núcleo opaco	Vesicular
Nucléolo pode estar presente	Nucléolo presente
Ceratina no citoplasma	Citoplasma vacuolado
Neutrófilo intracitoplasmático	Neutrófilo intracitoplasmático
Formação de "pérola"	Formação de ducto
Células em girino	Arranjos papiliformes podem estar presentes
Agregados de células achatadas	Agregados tridimensionais
Margens celulares distintas	Perda do limite das margens celulares
Isolamento celular	Células agrupadas
Diátese necrótica	Diátese aquosa

Adenocarcinoma extrauterino

Raro, descrito quando encontrada morfologia glandular incomum para os tumores de útero ou da cérvix, como ovários e tubas uterinas. Observam-se falta de diátese tumoral e células com alterações degenerativas. É possível encontrar lesões escamosas coexistentes na cérvix.

NOVAS METODOLOGIAS EM CITOLOGIA CERVICOVAGINAL

■ TÉCNICAS AUTOMATIZADAS EM CITOLOGIA CLÍNICA

A implantação de novas técnicas diagnósticas automatizadas é uma tendência de mercado e vem, cada vez mais, sendo introduzida nas rotinas laboratoriais em larga escala. A melhora na colheita do material e a padronização no processamento das amostras permitem maior segurança aos profissionais no exercício do diagnóstico.

A padronização da coleta de Papanicolaou em meio líquido foi o grande avanço do diagnóstico citológico nas últimas décadas. A melhora na qualidade do material celular aumentou a sensibilidade e a especificidade na realização do diagnóstico citológico. Melhorando a qualidade do preparado e diminuindo possíveis vieses artefatuais que limitam a observação de possíveis transformações celulares que sugerem lesões pré-malignas e malignas, é possível melhorar a eficácia do teste.

A associação da metodologia em meio líquido com novas tecnologias automatizadas permitiu certa melhora na acurácia e na identificação das alterações citomorfológicas, padronizando, decididamente, os procedimentos em citologia cervicovaginal.

A utilização dessas metodologias valoriza os aspectos citomorfológicos, como a ocorrência de hiper cromasia nuclear, o contorno da membrana nuclear e citoplasmática e a disposição da cromatina. A melhor definição de forma, tamanho e limites celulares e a visualização de componentes do fundo do esfregaço aumentam ainda mais a sensibilidade diagnóstica do exame.

A metodologia de meio líquido aproveita, quase na sua totalidade, o material coletado, permitindo, ainda, a conservação do material celular para avaliações complementares, como a biologia molecular e os exames imunocitoquímicos. Tecnicamente, o material armazenado permanece preservado, mantendo a morfologia celular. Evitam-se, nos preparados, o acúmulo de restos celulares, hemácias, muco, infiltrado inflamatório e sobreposição das células na lâmina.

O rastreamento automatizado vem sendo utilizado nos programas de prevenção e controle do câncer de colo de útero em todo o mundo, aprimorando o rastreamento inicial das lesões precursoras e neoplasias.

Com a utilização do processo de automação em larga escala, notou-se melhor *performance* com relação à metodologia convencional, diminuindo a ocorrência de resultados falso-negativos e de inadequação das amostras.

Nos quadros citológicos, assim como nas atipias de significado indeterminado (ASC-US/H), a metodologia permite maior esclarecimento das características citomorfológicas que estavam obscuras no método convencional.

Algumas metodologias já estão disponíveis em todo o mundo, duas delas no Brasil, e têm sido utilizadas para padronização da colheita de material celular em meio líquido e a confecção de amostras citológicas, permitindo a análise do material celular por microscopia óptica e por equipamentos automatizados; são elas: ThinPrep™ e o Surepath™. Essas metodologias têm como objetivo permitir tanto a análise manual quanto a análise citológica automatizada.

■ COLETA EM MEIO LÍQUIDO – SUREPATH™ E THINPREP™

A coleta de material celular em meio líquido é realizada com uma escova de cerdas plásticas, que permitem maior obtenção e aproveitamento do material coletado (Fig. 10-1A, B).

■ PROCEDIMENTO DE COLETA DE MATERIAL CERVICOVAGINAL

Em ambas as metodologias, os instrumentos são introduzidos no canal vaginal até atingir o orifício externo do canal endocervical. A porção alongada da escova/espátula é fixada dentro do canal e com dois movimentos de rotação em 360°. As amostras celulares das regiões endocervical, JEC e ectocérvice são depositadas em frasco com líquido conservante (Fig. 10-2A, B).

Após a realização do escovado cervical, o material celular será conservado em frascos, contendo um meio especial padronizado para a manutenção da morfologia celular. No método ThinPrep™, após a coleta do material, a escova é mergulhada em solução conservante e, após agitação da mesma, as células são depositadas e conservadas no frasco (Fig. 10-3A). Na metodologia SurePath™, o material é coletado com uma espátula de Ayre plástica e/ou uma escova de cerdas plásticas, cujas respectivas cabeças são removíveis e totalmente mergulhadas no meio conservante, o que limita erros de transferência de material para o frasco com líquido conservante (Fig. 10-3B).

Uma das grandes vantagens dessas metodologias é que o acondicionamento da amostra pode ser feito por um período médio de 15 dias em temperatura ambiente, 6 meses refrigerado a 4°C ou até 2 anos congelado a -20°C.

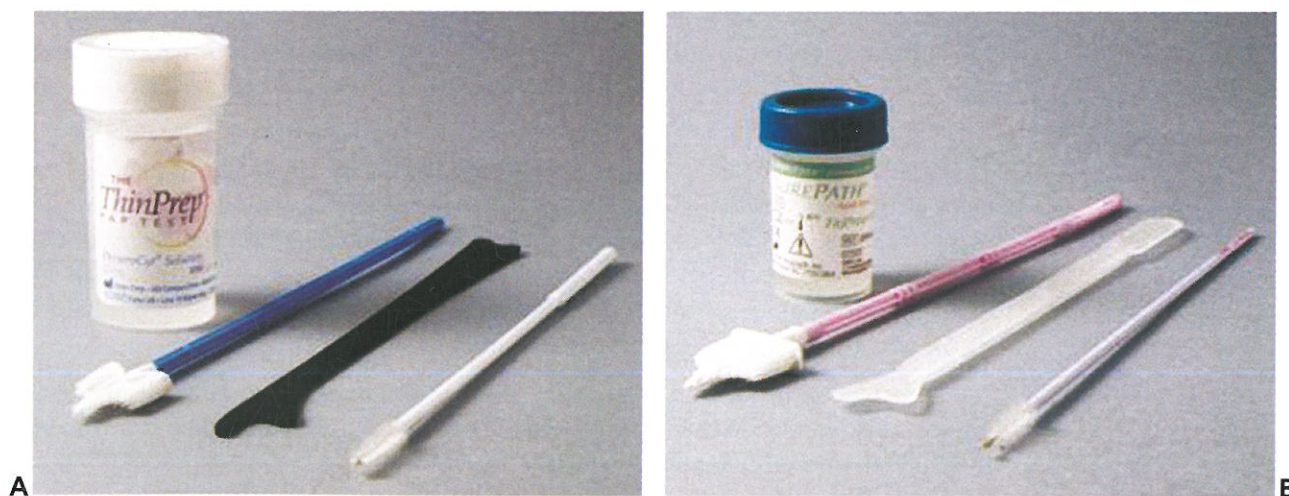


Fig. 10-1. (A) Exibição de escovas com cerdas plásticas, espátula de Ayre de plástico e frasco com líquido conservante ThinPrep™. **(B)** Apresentam escova de cerdas plásticas e espátula de Ayre plástica com cabeças destacáveis e meio líquido conservante SurePath™.

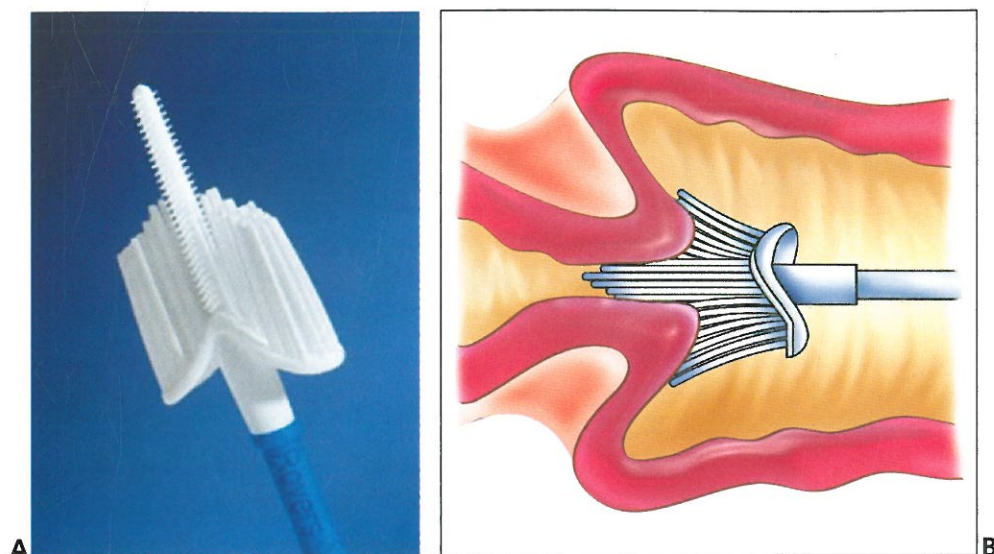


Fig. 10-2. (A) Presença da escova especial para a coleta de material cervicovaginal. (B) Após a introdução da parte afilada da escova no orifício externo do colo do útero, deve-se realizar um movimento de rotação de 360° no sentido horário por 2 vezes.

■ REPRESENTAÇÃO CELULAR

A representação celular e a distribuição do material no esfregaço é de essencial importância para a utilização das técnicas automatizadas. A representação celular das regiões de ectocérvice, junção escamocolumnar (JEC) e canal endocervical garante a adequabili-



Fig. 10-3. (A) Método ThinPrep™, lavagem e liberação do material celular da cabeça da escova de cerdas plásticas no recipiente, contendo líquido de preservação celular. (B) Método SurePath™ Descarte da cabeça da escova de cerdas plásticas no frasco com solução conservante SurePath™ contendo 100% do material celular coletado, que poderá ser processado ou armazenado.

dade das amostras, possibilitando a avaliação das possíveis alterações celulares do colo de útero em 99% dos casos.

O número de células no esfregão obtidas pelo escovado cervical permite a avaliação das condições patológicas que a região possa vir a apresentar. A não ocorrência de sobreposição celular importante faz com que os equipamentos tenham maior ganho na avaliação da morfologia celular, permitindo a identificação de alterações mesmo que em regiões restritas do esfregão, aumentando, assim, a sensibilidade no rastreamento celular.

Fremont-Smith *et al.* (2004) realizaram um estudo prospectivo e comparativo entre o método convencional e o Surepath™, com 58.580 amostras citológicas cervicovaginais que comprovaram aumento de 64% de sensibilidade na detecção de lesões escamosas intraepiteliais de baixo e alto grau com relação às amostras coletadas pelo método convencional.

As amostras celulares satisfatórias são aquelas que reúnem no esfregaço um número superior a 5.000 células escamosas bem preservadas e bem distribuídas, de forma homogênea na lâmina, para que se possa realizar a análise tanto por microscopia óptica como pelo método automatizado. A avaliação da zona de transformação e do canal endocervical requer, no mínimo, a presença de 10 células distribuídas no esfregaço.

A não presença de interferentes, como excesso de muco, restos celulares, exsudato inflamatório intenso, hemácias, minimizados no processamento das amostras e outros interferentes, como espermatozoides e artefatos capazes de mascarar os achados citológicos, garantem a eficácia do método automático.

■ PREPARO DE AMOSTRAS PELO MÉTODO SUREPATH™

Uma das grandes vantagens da plataforma SurePath™ é na fase pré-analítica: a preparação do material citológico para análise automatizada. Após a coleta do material em meio líquido, as amostras passam por um processo de homogeneização (Vortex), ressuspensando as células, e o material passa por um processo de enriquecimento por centrifugação realizado no equipamento Prepmate™, permitindo o aumento da concentração celular (Fig. 10-4).



Fig. 10-4. Equipamento Prepmate™ para ressuspensão do material celular do frasco conservante e centrifuga para obtenção do *pellet* celular.

Com a obtenção do depósito das células (*pellet*) adiciona-se ao material uma solução conservante, capaz de manter a integridade celular. Esse material conservado em um tubo cônico é destinado a um equipamento, Prepstain™, que promove a coloração automatizada do material. A fixação celular ocorre em lâminas previamente preparadas com carga elétrica capaz de promover a aderência do material. Ao final da coloração, a lâmina é destinada à montagem com bálsamo e lamínula (Fig. 10-5).

■ LEITURA AUTOMATIZADA – FOCAL POINT™ SLIDE PROFILER E FOCAL POINT™ GS IMAGING SYSTEM

A avaliação da morfologia celular automatizada veio como uma excelente ferramenta na melhora da qualidade do escrutínio citológico, permitindo uma pré-triagem das amostras celulares e, ainda, trabalhando como controlador e suporte na análise por microscopia óptica.

O Focal Point™ Slide Profiler (Fig. 10-6A) é um analisador de material celular, que pode avaliar os esfregaços convencionais e os preparados em meio líquido. A metodologia realiza a avaliação celular pela análise de múltiplos algoritmos, como a análise isolada das células, verificação de grupos celulares e grau de tonalidade dos núcleos celulares, comparando-os com uma escala com base nas alterações presentes em amostras convencionais.

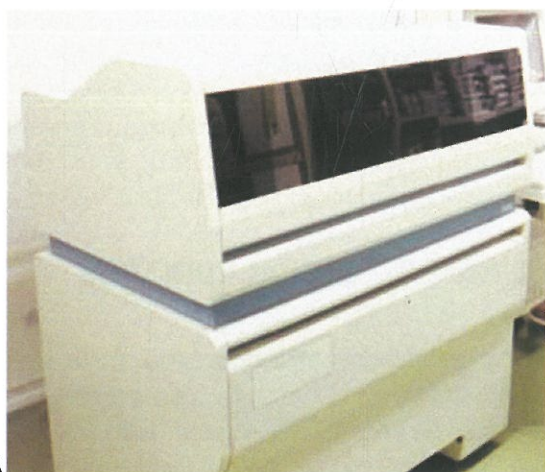
O equipamento promove a seleção de campos contendo possíveis modificações celulares, representando 15% da amostra total, as alterações celulares a serem analisados pelo Focal Point™GS Imaging System (Fig. 10-6B), que, automaticamente identifica as áreas com alterações morfológicas presentes na lâmina e captura a imagem, transformando-a em imagens digitais.

Shidham *et al.* (2007) verificaram o desempenho e a eficácia da análise automatizada na diferenciação de alterações celulares, principalmente na identificação de critérios citomorfológicos para diferenciação de LSIL e HSIL. O estudo evidenciou alterações citomorfológicas capazes de classificar com maior segurança as lesões.

Nance (2007) realizou um estudo para avaliar a *performance* do Focal Point™ na identificação de lesões e verificou melhora na identificação de alterações celulares no que tange às HSIL comparada com o método convencional.



Fig. 10-5. Equipamento PrepStain utilizado para coloração automatizada de Papanicolaou de amostras celulares coletadas em meio líquido.



A



B

Fig. 10-6. (A) Equipamento Focal Point™ Slide Profiler, automação na análise primária de esfregaços cervicovaginais coletados em meio líquido. (B) Focal Point™GS Imaging System, sistema automatizado para captura de imagens e diagnóstico microscópico de amostras citológicas.

■ PLATAFORMA THINPREP™

A metodologia ThinPrep™ é uma metodologia de preparo de amostras celulares, coletadas em meio líquido, capaz de promover um ganho na qualidade no preparo dos esfregaços.

O método consiste em um processo de homogeneização e dispersão celular. Na sequência, as células são capturadas e transferidas para uma lâmina previamente preparada, promovendo a fixação do material celular.

As amostras, ao sofrerem o processo de dispersão, passam por um sistema de membranas com a finalidade de separar os *debris* celulares e o muco cervicovaginal das células efetivamente necessárias ao diagnóstico (Fig. 10-7).



Fig. 10-7. Equipamento Cytoc™ promove a homogeneização das amostras celulares e filtração dos *debris* celulares, promovendo a fixação das células na lâmina de vidro.

Um sistema a vácuo, de baixa pressão, faz com que o material celular seja captado pelo sistema de membranas e, em seguida, transferido para a lâmina de vidro por meio de um jato de ar positivo controlado pelo equipamento.

Após a distribuição do material celular na lâmina, a mesma é submetida a um processo de fixação celular e encaminhada para o processo de coloração manual.

■ THINPREP IMAGING SYSTEM™

Consiste em um equipamento computadorizado capaz de capturar, por um processo automático de microscopia (*scanner*), as possíveis alterações citomorfológicas presentes nos esfregaços celulares (Fig. 10-8).

As imagens de interesse são captadas através das alterações nucleares, quanto à sua alteração de forma, tamanho e intensidade de cor, diretamente proporcional à quantidade irregular de cromatina produzida pelas células com alterações e pela formação de grupamentos de células. O equipamento seleciona 22 campos contendo possíveis alterações celulares que necessitam da avaliação do citologista.

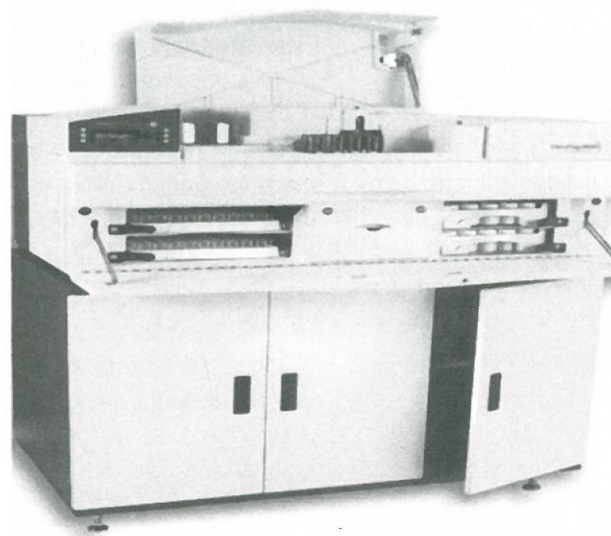


Fig. 10-8. Equipamento ThinPrep Imaging System™, analisador automático para citologia, promove a seleção de possíveis campos contendo alterações celulares, que deverão ser confirmadas por citologistas.

■ CRITÉRIOS CELULARES VALORIZADOS NAS ANÁLISES AUTOMATIZADAS

A disposição das amostras celulares no esfregaço, preparadas em meio líquido, permite melhor avaliação da qualidade e da morfologia celular no esfregaço. Geralmente, as células estão dispostas de forma isolada, com os limites celulares bem definidos, e raramente encontram-se sobrepostas. Os limites nucleares estão igualmente bem definidos, e a cromatina apresenta distribuição regular. O citoplasma se mostra bem limitado, e a coloração, preservada, permitindo a visualização de grânulos, glicogênio e ceratina.

As células glandulares podem manter o padrão em “favo de mel”, porém normalmente estão isoladas com citoplasma basofílico e apresentam vacúolos. Os núcleos são redondos ou ovais, bem definidos e uniformes em tamanho e forma. Esses núcleos exibem hipercromasia leve e cromatina regularmente distribuída, permitindo melhor visualização do nucléolo (Fig. 10-9A).

As células escamosas e glandulares com alterações reativas exibem características inflamatórias evidentes. Os núcleos das células exibem aumento em até 3 vezes seu tamanho original, com relação ao citoplasma; a membrana nuclear apresenta contornos regulares, eventualmente apresentando um aumento de sua espessura. A cromatina apresen-

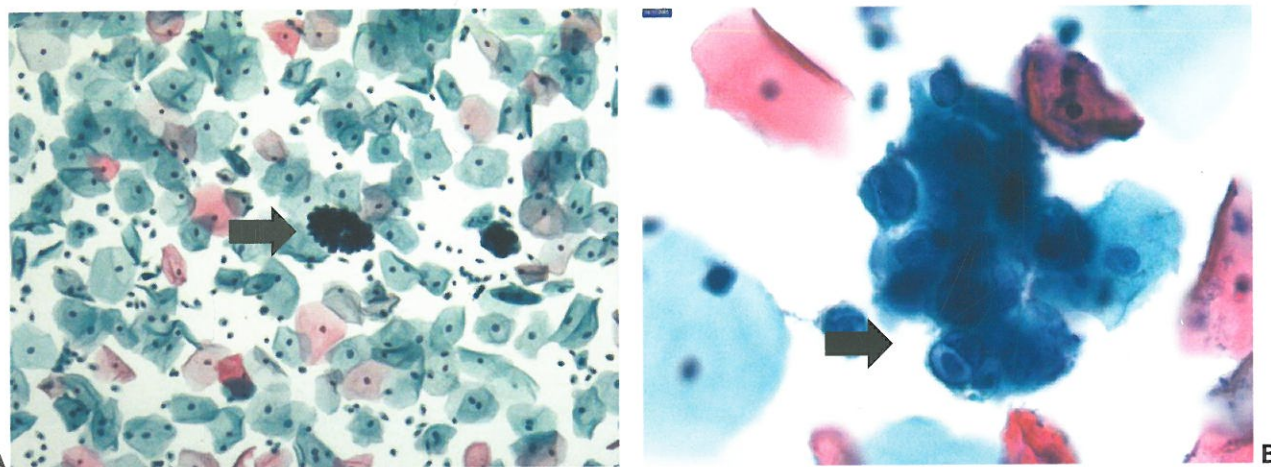


Fig. 10-9. (A) A figura exibe a presença de células escamosas e glandulares (*seta*) dentro dos padrões de normalidade, representando um esfregaço adequado (SurePath™). (B) A figura exibe a presença de células escamosas com alterações celulares compatíveis com inflamação e alterações citopáticas sugestivas de infecção por herpes-vírus (*seta*) (SurePath™).

ta-se bem distribuída e hiperconrada; pequenos grumos podem ser observados. O citoplasma apresenta limites de membrana celular ora bem definidos ora exibindo alterações em suas margens, como diminuição da intensidade de coloração. Alterações celulares causadas por agentes infecciosos, quando presentes, apresentam, também, características bem evidentes e de fácil identificação, valorizando as alterações inflamatórias das células (Fig. 10-9B).

A visualização microscópica das lesões precursoras nos esfregaços cervicovaginais é o principal objetivo da realização dos exames citológicos e representa o principal objetivo na prevenção e no tratamento do câncer genital. Os limites celulares e a valorização das características nucleares aumentam a especificidade do método na identificação das lesões intraepiteliais. A discariose é valorizada pelos contornos irregulares da membrana, e a formação de grumos de cromatina nuclear e citoplasma abundante e bem delimitado definem os quadro citológicos de lesão intraepitelial de baixo e alto graus (Fig. 10-10A, B).

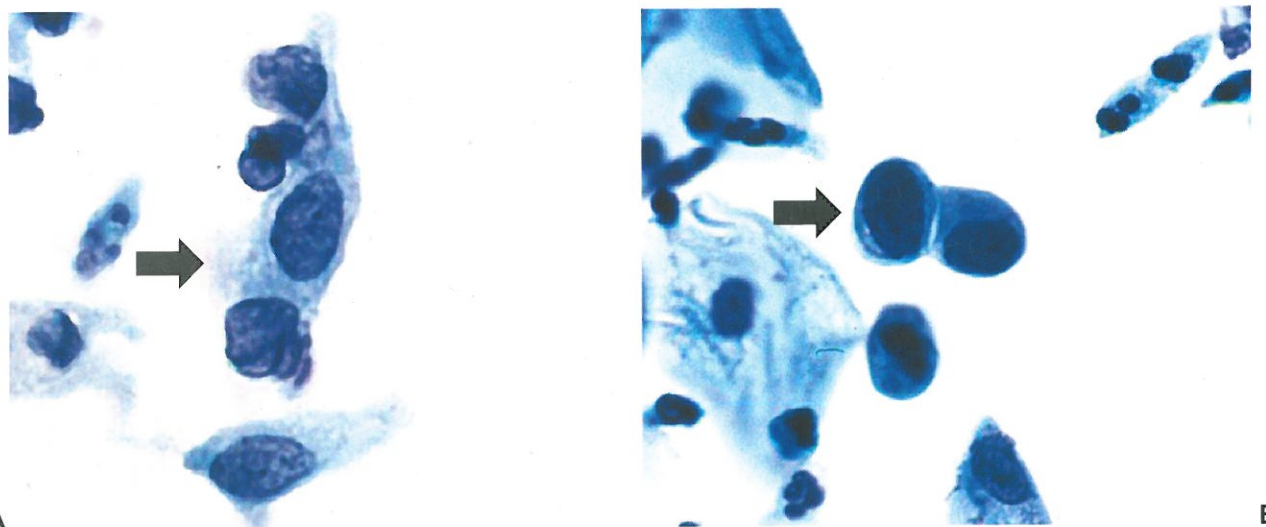


Fig. 10-10. (A) Nota-se um quadro de LSIL evidenciando discariose leve (*seta*) em células escamosas maduras (SurePath™). (B) Exibe-se a presença de células escamosas imaturas (*seta*) apresentando discariose moderada, caracterizada por hiperchromia nuclear em um quadro citológico de HSIL (SurePath™).

Zhang *et al.* (2007), estudando a acurácia do método ThinPrep™ na detecção de LSIL, verificaram que a metodologia exerce um boa *performance* na identificação de alterações nucleares ocorrentes na lesão, porém chamou a atenção do método apresentar algumas limitações na identificação de colócitos nos esfregaços.

Renshaw *et al.* (2006), comparando amostras processadas pelo método ThinPrep™ e convencional, evidenciaram que as modificações nucleares são mais evidentes quando processadas pelo método automatizado, evidenciando melhor avaliação da hipercromasia em células dispostas em grupo comparadas com o método convencional. Mostraram, ainda, que as modificações em células glandulares são mais evidentes que nas que ocorrem LSIL e HSIL.

Longatto Filho *et al.* (2005) realizaram um estudo comparativo no diagnóstico citológico por meio líquido comparado com o exame histopatológico, obtiveram uma sensibilidade de 91,3% nos achados citológicos quando comparados com o histopatológico.

Slater *et al.* (2005) demonstraram, através de um estudo qualitativo, a acurácia da citologia automatizada na determinação de critérios citológicos capazes de classificar as lesões intraepiteliais escamosas. A metodologia permitiu evidenciar o aumento da relação núcleo/citoplasma em mais de 3 vezes ao da célula intermediária. Permitiu a caracterização da diminuição da área do citoplasma das células intermediárias com relação as LSIL e HSIL.

Castle *et al.* (2009) evidenciaram frequente regressão de neoplasias intraepiteliais cervicais – graus II/HSIL (NIC II) para neoplasias intraepiteliais cervicais – grau I/LSIL (NIC I) e ASC-US utilizando o método ThinPrep™ na caracterização das modificações celulares. No estudo comparativo verificaram que 40% das NIC II regredem em um intervalo de 2 anos.

Eisheikh *et al.* (2007), utilizando a metodologia ThinPrep™, vislumbram a possibilidade da criação de uma categorização intermediária entre o LSIL e o HSIL, visto que as características celulares obtidas pela metodologia permitiam maior avaliação das alterações celulares, identificando com maior segurança as modificações citomorfológicas visualizadas no esfregaço.

■ CONSIDERAÇÕES GERAIS

As técnicas automatizadas têm como objetivo principal a melhora na produtividade e na qualidade das amostras citológicas. A automatização de técnicas diagnósticas permite um ganho na qualidade e na sensibilidade, sem mudar os programas de prevenção de câncer de colo de útero já existentes.

Os processos automatizados permitem o preparo de amostras ginecológicas e também não ginecológicas, como derrames cavitários, fluido papilar mamário e produto de punção aspirativa. Melhoram e otimizam os programas de qualidade interno e externo, padronizados em laboratórios de citologia, valorizando ainda mais a atuação do citologista, que, na maioria das vezes, acredita que a modernização venha para substituir a mão de obra especializada.

O citologista especializado é capaz de manipular as técnicas convencionais e automatizadas que tornam cada vez mais importantes nos processos técnicos e diagnósticos, fazendo com que o mesmo adquira melhor desempenho na identificação de atipias, melhorando, assim, a sensibilidade do diagnóstico citológico, e entenda a biologia da transformação neoplásica, quando os testes morfológicos são associados aos moleculares.

A maior dificuldade na implantação de novas metodologias automatizadas se dá pelo fato de os equipamentos exigirem maior demanda econômica dos laboratórios, muitas vezes desvalorizadas pelos órgãos fomentadores de serviços públicos e privados.

■ AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos ao departamento de *marketing* da Becton Dickinson do Brasil por fornecer e autorizar a divulgação das fotos dos esfregaços cervicovaginais e da linha de equipamentos SurePath™. Agradeço, também, ao Prof. Dr. Adhemar Longatto Filho, Pesquisador Científico do Laboratório de Investigação Médica 14 da FMUSP, coordenador do projeto de Rodeo Study no Brasil e coordenador do departamento de pós-graduação do Hospital do Câncer de Barretos, pelas importantes sugestões oferecidas na elaboração deste texto.

MONTAGEM DE LAUDOS

A elaboração do laudo citológico requer clareza, precisão e uma linguagem universal. Pensando nisso criou-se um sistema de classificação universal que padronizasse as classificações dos achados citomorfológicos. Portanto, os laudos atuais devem ser orientados pelo Sistema Bethesda, porém, informações adicionais também podem ser implementadas visando ao maior aproveitamento da análise. Segue esquema do Sistema Bethesda:

■ TIPO DA AMOSTRA

Convencional (Papanicolaou) ou em meio líquido.

■ QUALIDADE DA AMOSTRA

Satisfatória para avaliação (descrever presença ou ausência de componentes endocervicais/zona de transformação e quaisquer outros indicadores de qualidade, por exemplo, parcialmente obscurecido por sangue, inflamação ou exsudato inflamatório etc.).

- Insatisfatório para avaliação. (Especificar o motivo).
- Amostra rejeitada/não processada. (Especificar o motivo).
- Amostra processada, porém insatisfatória para avaliação de anormalidade epitelial devido (Especificar o motivo).

■ CATEGORIZAÇÃO GERAL (OPCIONAL)

- Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.
- Outras: ver interpretação/resultado (p. ex., células endometriais em mulher ≥ 40 anos de idade).
- Alteração celular epitelial: ver interpretação/resultado (especificar “escamoso” ou “glandular”, quando apropriado).

■ INTERPRETAÇÃO/RESULTADO

Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade (quando não existir evidência celular de neoplasia, descrever o fato na Categorização Geral acima e/ou na seção de Interpreta-

ção/Resultado do laudo, se existem ou não organismos ou outros achados não neoplásicos).

- **Microrganismos:**
 - *Trichomonas vaginalis*.
 - Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Candida* sp.
 - Substituição na flora sugestiva de vacinose bacteriana.
 - Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces* sp.
 - Alterações celulares consistentes com o vírus herpes *simplex*.
- Outros achados não neoplásicos (descrição opcional; relação não inclusiva):
- Alterações celulares reativas associadas à:
 - Inflamação (incluindo reparo típico).
 - Radiação.
 - Dispositivo intrauterino (DIU).
 - Status das células glandulares pós-histerectomia.
 - Atrofia.
- Outros
 - Células endometriais (em mulher com 40 anos de idade ou mais).
(Especificar se negativo para lesão intraepitelial).

■ ALTERAÇÕES DAS CÉLULAS EPITELIAIS

Células escamosas:

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS).
- Não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H).
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) (abrangendo HPV/displasia leve/NIC 1).
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (abrangendo displasia moderada e acentuada, CIS; NIC-II e NIC-III)
- Com características suspeitas de invasão (se houver suspeita de invasão).
- Carcinoma de células escamosas.

Células glandulares:

- **Atípicas:**
 - Células endocervicais (sem outras especificações [SOE] ou especificar nos comentários).
 - Células endometriais (SOE ou especificar nos comentários).
 - Células glandulares (SOE ou especificar nos comentários).
- **Atípicas:**
 - Células endocervicais, possivelmente neoplásicas.
 - Células glandulares, possivelmente neoplásicas.
 - Adenocarcinoma endocervical *in situ*.
- **Adenocarcinoma:**
 - Endocervical.
 - Endometrial.
 - Extrauterino.
 - Sem outras especificações (SOE).

■ OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (ESPECIFICAR)

Testes auxiliares

Fornecer uma breve descrição do método do teste e relatar o resultado de modo a ser facilmente compreendido pelo clínico.

Revisão automatizada

Se o caso for avaliado com um equipamento automatizado, especificar o equipamento e o resultado.

Notas educativas e sugestões (opcionais)

As sugestões devem ser concisas e consistentes com orientações do acompanhamento clínico publicadas por organizações profissionais (referências quanto às publicações técnico-científicas relevantes podem ser incluídas).

Por motivos operacionais, os laudos tendem a ser cada vez mais concisos. Essa tendência, de certa forma, tem suas vantagens, porém laudos padronizados onde simplesmente o citologista apenas marca as limitadas opções com “X” podem forçá-lo a omitir informações relevantes que ajudam na clínica, principalmente em locais onde os recursos são escassos. Considera-se importante um laudo bem elaborado e com dados pertinentes que possam contribuir para a conduta clínica.

Segue esquema com tópicos destacados para a elaboração de laudos cervicovaginais (Papanicolaou).

■ IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE

Nome completo

Idade

Data da última menstruação (DUM) – atenção para mulheres climatéricas ou na menopausa que apresentam eventuais sangramentos, não considerar DUM.

Data da coleta

Nome do solicitante

Convênio

Nº de registro ou código interno

■ ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA

- *Satisfatória*: descrever os tipos celulares. Presença ou ausência de componentes da zona de transformação (informar a ausência de células glandulares ou metaplasias).
- *Insatisfatória*: para amostras não processadas: descrever, por exemplo, se a lâmina veio quebrada, não identificada etc. Para amostras processadas: descrever, por exemplo, dessecamento, esfregaço hemorrágico, abundante exsudato inflamatório, fungos contaminantes, escassez celular, amostra muito espessa (muita sobreposição celular) etc.

Mesmo nas amostras “Insatisfatórias”, mas processadas conforme o indicado, quando possível, deve-se informar sobre a presença de microrganismos, atipias celulares e a presença de células endometriais em mulheres com mais de 40 anos de idade.

■ PADRÃO HORMONAL DA AMOSTRA

Ver capítulo sobre citologia fisiológica para melhor entendimento.

- *Hiperestrogênico*: para amostras com predomínio de células superficiais.
- *Normoestrogênico*: quando há um balanço entre células intermediárias e superficiais.
- *Hipoestrogênico*: predomínio de células intermediárias.
- *Atrófico*: presença exclusiva de células profundas e pseudoparaceratóticas.
- *Avaliação hormonal prejudicada por*: inflamação, lesão intraepitelial cervical, invasão.

■ TIPOS CELULARES E CARACTERÍSTICAS

- Células escamosas superficiais, intermediárias e profundas.
- Células glandulares ou glandulares endocervicais.
- Células glandulares endometriais (em mulher acima de 40 anos de idade).
- Células em metaplasia escamosa.
- Células estão dentro do padrão de normalidade (benignas).
- Alterações celulares reativas associadas a: inflamação (incluindo reparo típico), radiação, dispositivo contraceptivo intrauterino (DIU).
- Estado das células glandulares pós-histerectomia.
- Atrofia. Atrofia com inflamação (vaginite atrófica).
- Metaplasia tubária.
- Alterações celulares ceratóticas (Paraceratose típica ou Hiperceratose).
- Cervicite (folicular) linfocítica.
- Alterações atípicas pré-malignas ou invasivas.

■ ORGANISMOS

- *Trichomonas vaginalis*.
- Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Candida sp*.
- Desvio de flora sugestivo de vaginose bacteriana (para *Gardnerella vaginalis*).
- Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces sp*.
- Alterações celulares consistentes com vírus herpes *simplex*.

■ CONCLUSÃO

- Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.
- Células endometriais em mulher acima de 40 anos de idade.
- Células escamosas atípicas: de significado indeterminado (ASC-US). Não é possível excluir uma HSIL (ASC-H).
- Para células escamosas:
 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), caso haja presença de sinais patognomônicos do HPV, citar “abrangendo HPV” ou LSIL + HPV.
 - Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Com características suspeitas de invasão (caso exista suspeita).
 - Carcinoma de células escamosas.
 - Carcinoma de células escamosas ceratinizantes.
 - Carcinoma de células escamosas não ceratinizantes.
- Para células glandulares:
 - Atipia glandular endocervical, endometriais ou simplesmente glandulares.
 - Atipia celular endocervical, possivelmente neoplásica.

- Atipia de células glandulares, possivelmente neoplásicas.
- Adenocarcinoma *in situ*.
- Adenocarcinoma endocervical, do endométrio, extrauterino, sem outras especificações.
- Tumores malignos extras ou metastáticos.

■ OBSERVAÇÕES

- Sugiro avaliação pela colposcopia, segundo indicação clínica.
- Sugiro avaliação pela colposcopia e biópsia dirigida, segundo indicação clínica.
- Sugiro repetir após 6 meses.
- Sugiro tratar e repetir após 90 dias.
- Sugiro repetir sob efeito estrogênico.
- Sugiro teste molecular para HPV de alto risco (quando ASC-US ou LSIL e ausência de coilócitos).
- Sugiro pesquisa para *Chlamydia trachomatis*.
- Sugiro pesquisa para *Mycoplasmas urogenitais*.
- Sugiro cultura de secreção vaginal.

Segue o modelo para elaboração de laudos com base no Sistema Bethesda:

IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE	Nome, idade, data da última menstruação (DUM), data da coleta, médico solicitante, convênio, nº de registro
DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	
Metodologia	Citologia convencional ou citologia em base líquida
Adequabilidade da amostra	Satisfatória ou insatisfatória
Padrão hormonal da amostra	Hiperestrogênico, normoestrogênico, hipoestrogênico, atrófico, avaliação prejudicada em razão de...
Tipos celulares representados e suas características	Escamoso, glandular, em metaplasia. Descrever as características citomorfológicas, se estiverem dentro da normalidade ou apresentarem alterações e os tipos das alterações
Organismos	Bacilos de Döderlein, fungos <i>Trichomonas</i> , herpes etc.
CONCLUSÃO	Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade. Lesões (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL etc.)
OBSERVAÇÕES	Comentários, sugestões (p. ex.: avaliação pela colposcopia, biópsia dirigida, exames complementares etc.)

NOÇÕES BÁSICAS DE COLPOSCOPIA PARA O CITOLOGISTA

É frequente, no laboratório de citologia clínica, o recebimento de amostras coletadas por colposcopistas ou solicitação de coleta de citologia acompanhada de laudo colposcópico. Essas análises colposcópicas são valiosas e devem ser bem interpretadas, favorecendo a correlação com seus achados e, se necessário for, contatar o solicitante para eventuais discussões visando oferecer à paciente um laudo preciso.

A colposcopia é uma técnica que permite a ampliação estereoscópica dos tecidos do trato genital inferior em 6 a 40 vezes. Essa palavra deriva do grego e significa a observação atenta (*skopeo*) da vagina (*kolpos*). Foi originalmente desenvolvida pelo médico alemão, Hans Hinselmann, em 1925.

Juntamente com a citologia, tornou-se uma importante ferramenta no diagnóstico de lesões pré-cancerígenas. A colposcopia, por ser um exame de alta sensibilidade, permite localizar as atipias identificadas na colpocitologia, seja uma alteração na vulva, vagina ou colo e, então, guiar o melhor local para biópsia. A colposcopia também pode ser usada em pacientes que se beneficiariam com o tratamento imediato. Assim, a colposcopia, juntamente com a citologia e a histologia, formam o tripé para o diagnóstico das lesões intraepiteliais e invasoras do trato genital feminino.

■ O APARELHO

A colposcopia fundamenta-se na amplificação das superfícies epiteliais que revestem o trato genital inferior, que refletem também o que ocorre no tecido conectivo subjacente. Portanto, as imagens anormais aparecem quando há alterações na espessura do epitélio, assim como na angioarquitetura estromal.

O colposcópio (Fig. 12-1) é uma lupa binocular que permite o exame com aumentos, acoplada a um sistema de iluminação forte e centrada. É composto por um cabeçote articulado a uma haste vertical montada sobre um tripé ou fixado à mesa de exame por um braço móvel. Atualmente os colposcópios permitem o acoplamento de câmaras fotográficas, videocâmaras e outros aparelhos de imagem. Os procedimentos terapêuticos, como diatermocoagulação, as cauterizações químicas, as cirurgias de alta frequência e a vaporização a *laser* CO₂, são realizados com o auxílio do colposcópio.

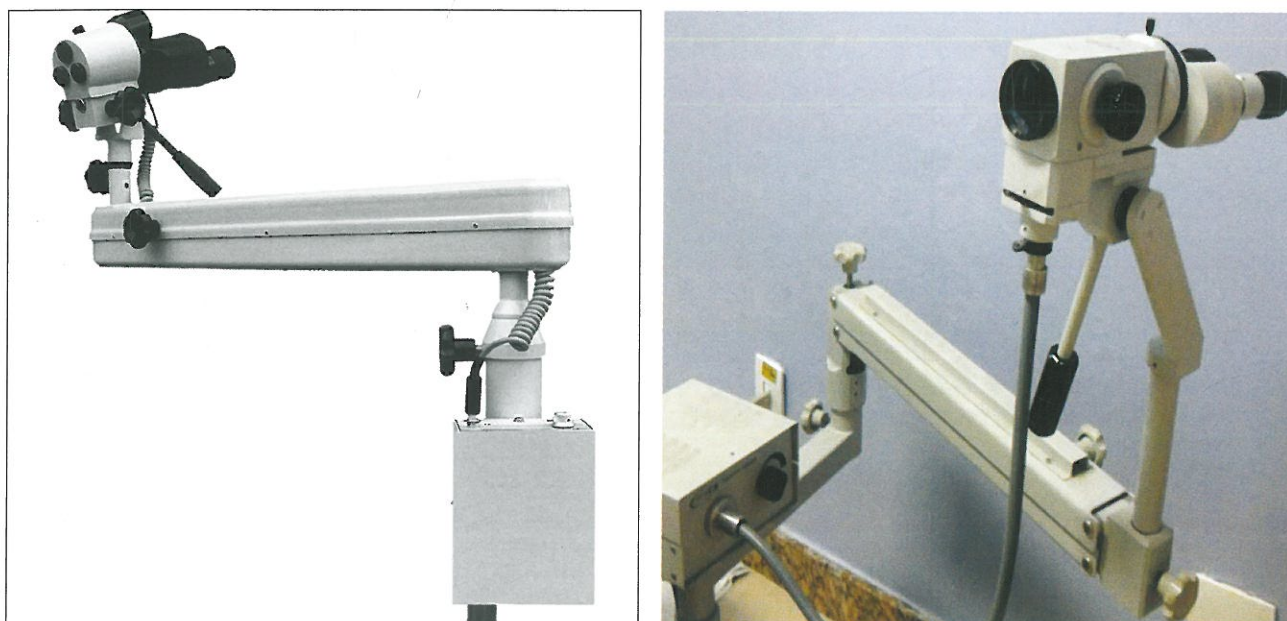


Fig. 12-1. Equipamentos para colposcopia.

■ INDICAÇÕES PARA COLPOSCOPIA

Recentemente a Sociedade Brasileira de PTGI (Patologias do Trato Genital Inferior) e colposcopia esclareceu as principais indicações da colposcopia:

- Prevenção secundária do câncer cervical.
- Citologia atípica.
- Localização para coleta de biópsias.
- Verrugas genitais.
- Doenças sexualmente transmissíveis (DST).
- Passado de infecção por HPV.
- Passado de alterações pré-cancerosas ou cancerosas do colo.
- Contato com parceiro com HPV.
- Sinusiorragia e dispareunia.
- Vulvovaginites de repetição e prurido vulvar crônico.
- Controle pós-tratamento de lesões HPV induzidas.
- Controle pós-tratamento de alterações pré-cancerosas e cancerosas.
- Cervicites e ectopias persistentes.
- Pacientes HIV positivas e/ou imunossuprimidas com lesões genitais.
- Controle das lesões intraepiteliais durante a gravidez.
- Desejo da paciente em realizar o exame.

Podem-se acrescentar ainda: ulcerações; pólipos (Fig. 12-2); grandes ectopias; uso de DIU (Fig. 12-3); casos em que a citologia não esclarece totalmente, como das lesões indeterminadas ou glandulares. Em adição à imagem colposcópica podem ocorrer placas brancas e de limites precisos, que podem ser vistas a olho nu, na superfície do epitélio. Essa leucoplasia (hiperqueratose) é ocasionada por espessa ceratina de cobertura e pode tanto encobrir uma lesão, como impedir uma coleta adequada de amostras citológicas da área.

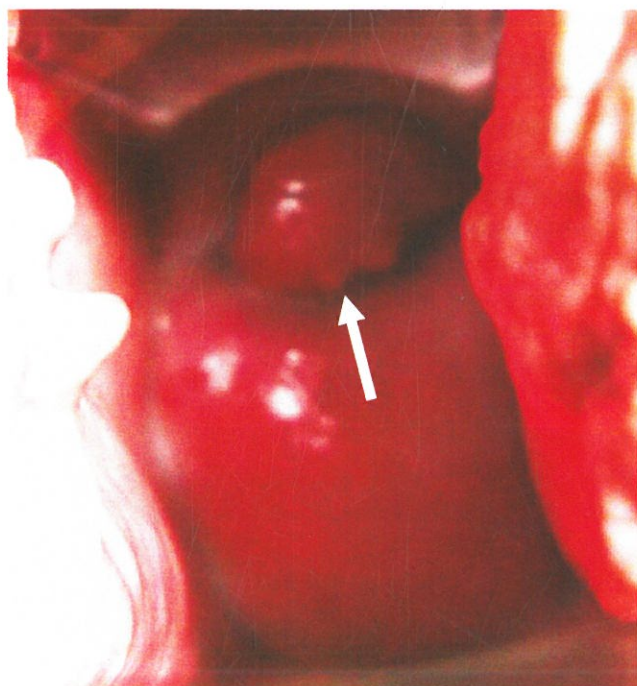


Fig. 12-2. Formação polipoide.

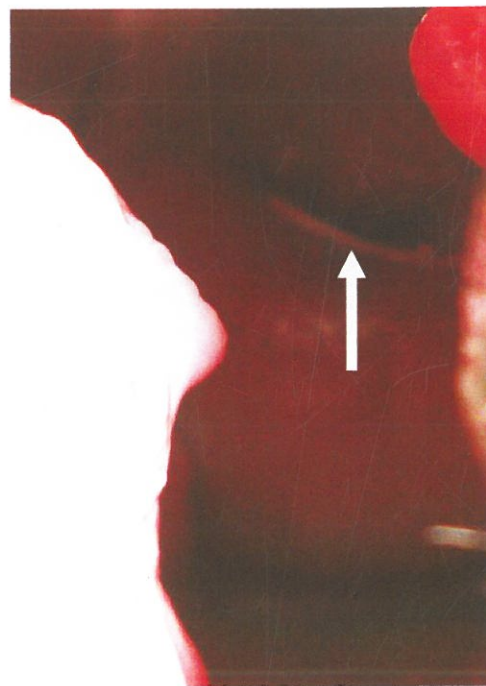


Fig. 12-3. Fio do dispositivo intrauterino (DIU).

■ INSTRUMENTAIS E REAGENTES

Espéculo, luvas, espátulas de Ayres, escovas para coleta de material endocervical (*cyto-brush*), pinça de Cheron, algodão, gaze, ácido acético diluído de 3 a 5%, solução de Shiller ou lugol, pinças para biópsia e pólipos, soro fisiológico a 0,9% e solução de formol a 10% (Fig. 12.4) são alguns dos materiais usados na colposcopia.

Ao iniciar o procedimento é recomendável uma anamnese dirigida e objetiva, levando em consideração os dados mais importantes relativos ao exame, como a idade da paciente, a paridade, a data da última menstruação, o método contraceptivo, os antecedentes de DST, o motivo da realização do exame, os resultados citológicos e histológicos recentes, a coagulopatia ou alergia a iodo, o tratamento em curso.



Fig. 12-4. Materiais usados na colposcopia.

Antes de examinar o colo, devem-se inspecionar vulva, região interglútea, ânus e paredes vaginais, uma vez que o HPV pode produzir alterações também nesses locais (Figs. 12-5 e 12-6).

A visualização da endocérvice pode ser otimizada, se o exame for realizado no meio do ciclo menstrual (Fig. 12-7). Na paciente na menopausa e nas com junção escamo-colunar (JEC) não totalmente visualizadas, a colposcopia deve ser realizada após o uso de estrógeno oral ou tópico (Fig. 12-8), sendo que esse último deve ser suspenso 2 a 3

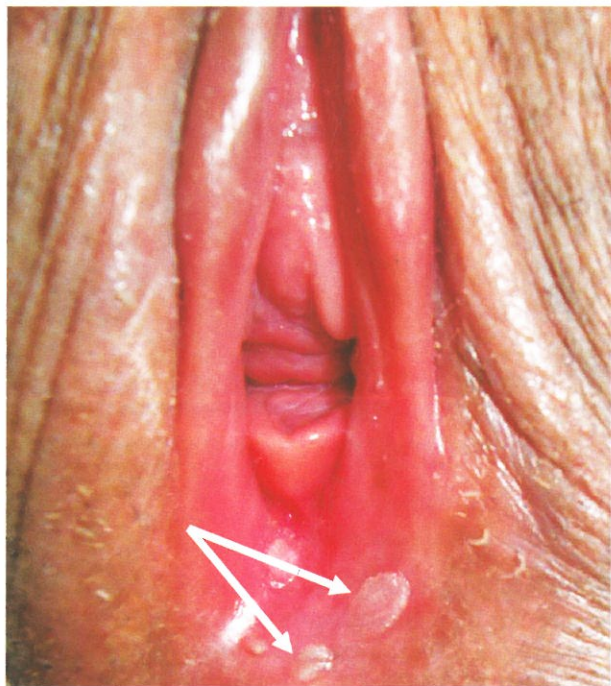


Fig. 12-5. Lesão condilomatosa vulvar (setas).

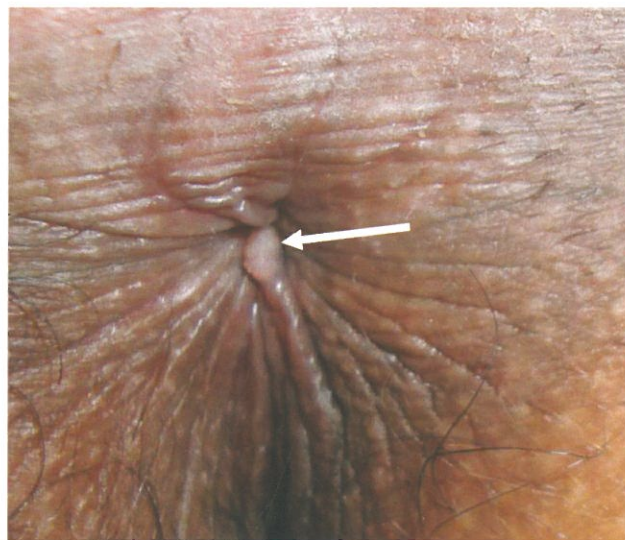


Fig. 12-6. Lesão condilomatosa anal (seta).

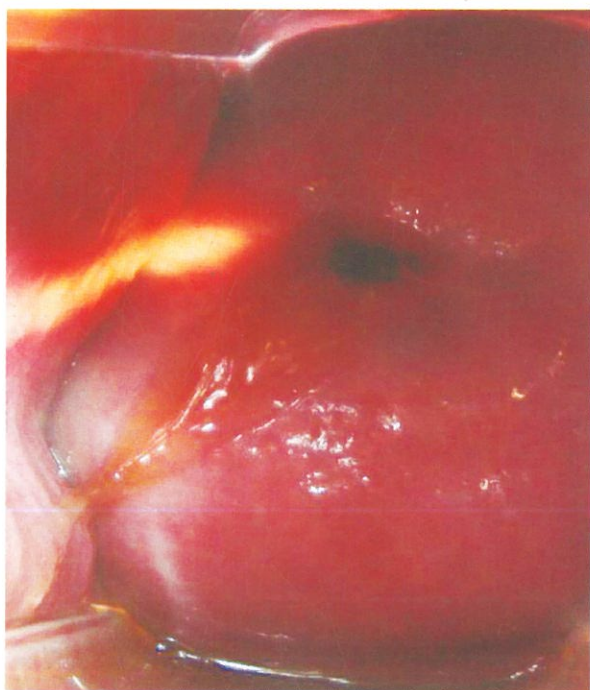


Fig. 12-7. Muco ovulatório.



Fig. 12-8. Cérvix uterina em mulher na menopausa após o uso de estrógeno.

dias antes do exame. Mulheres com cervicite aguda e vaginite intensa devem ser tratadas primeiro, antes de se realizar a colposcopia (Figs. 12-9 e 12-10), pois a simples introdução de espéculo pode causar dor e resistência da paciente, frente ao incômodo inflamatório. Além disso, na colpíte, o tecido conectivo é congesto, e a mucosa, edemaciada, o que produz uma imagem em pontilhado e frequentemente invisível a olho nu, podendo dificultar a visualização de áreas atípicas.

Muitas vezes a oportunidade de coleta do material citopatológico e do exame colposcópico é única e não pode ser desperdiçada. Sendo assim, qualquer coleta, seja ela de material para estudo citopatológico seja para testes de biologia molecular, deve preceder à colposcopia e ser realizada de maneira extremamente gentil para não interferir no exame subsequente.

■ PROCEDIMENTO

Aplica-se delicadamente o espéculo, que não deve estar lubrificado e que melhor se ajuste a cada caso, sem traumatizar o colo ou as paredes vaginais. É comum encontrar-se uma pequena quantidade de descarga vaginal, misturada com a cervical, cobrindo e escurecendo a área a ser examinada. Essa descarga poderá ser de diversas etiologias e assumir diversas características, como: branco grumoso, bolhoso, acinzentado, purulento, hemático, transparente etc. (Fig. 12-9). Utiliza-se soro fisiológico a 0,9% para umidificar o epitélio e remover esse conteúdo. O filtro verde é particularmente útil nesse momento, pois faz com que os vasos tornem-se escuros, facilitando o estudo da vascularização (Fig. 12-10).

Segue-se o teste do ácido acético que é fundamental no diagnóstico colposcópico. Ele determinará um aumento considerável da visibilidade das áreas normais e anormais do epitélio cervical, facilitando a localização da zona de transformação e seus limites, e a posição da junção escamocolunar (JEC) (Figs. 12-11 a 12-13).

Uma solução de ácido acético de 3 a 5%, quando aplicada sob o colo, determina um edema nas papilas do epitélio cilíndrico e provoca o seu empalidecimento, eviden-



Fig. 12-9. Conteúdo vaginal branco grumoso, compatível com candidíase.

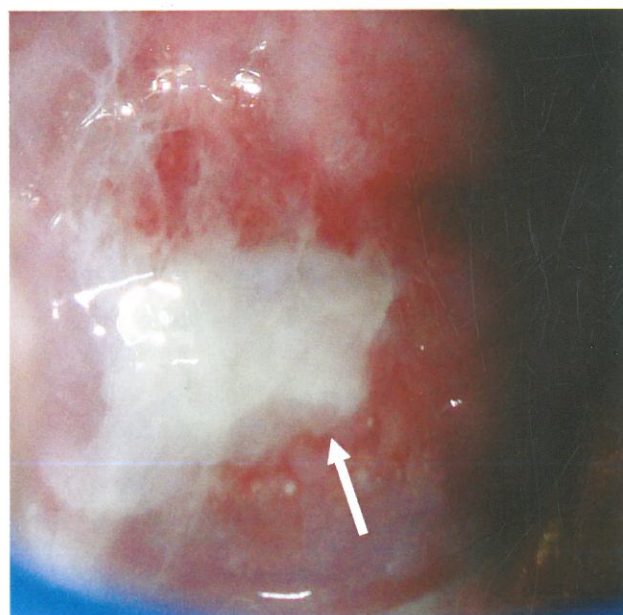


Fig. 12-10. Cérvix banhada por conteúdo branco. ZT exibindo vasos típicos (seta).

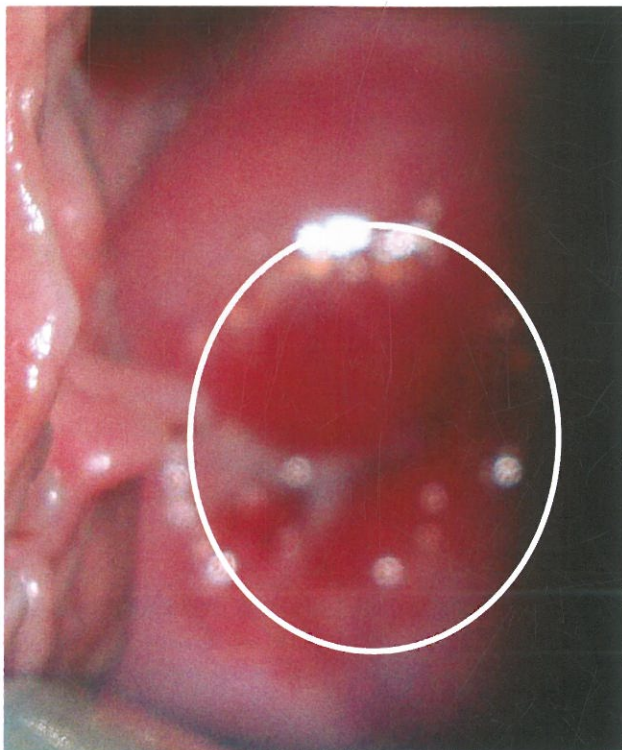


Fig. 12-11. Colo com ectopia antes da aplicação do ácido acético (área mais vermelha dentro do círculo).

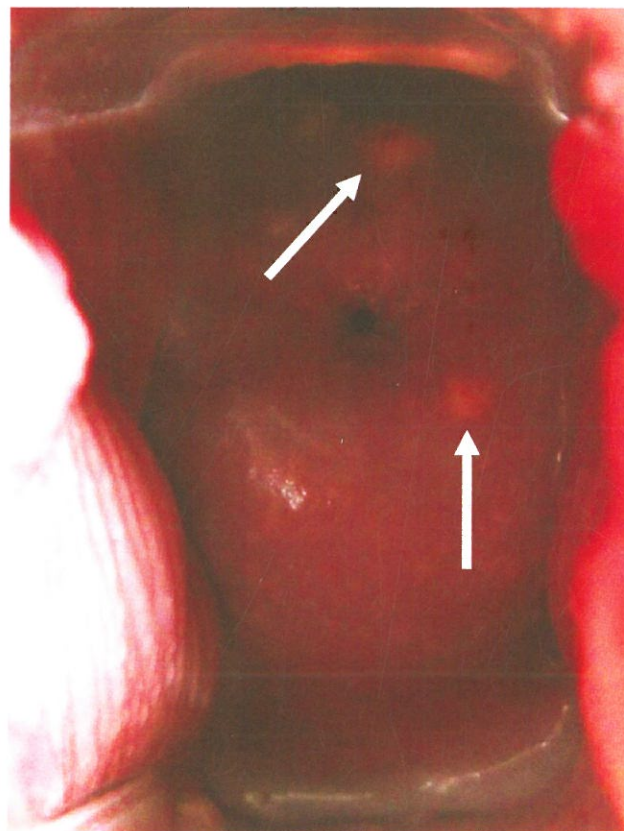


Fig. 12-12. Cérvix exibindo a ZT, caracterizada pelos cistos de Naboth (setas).

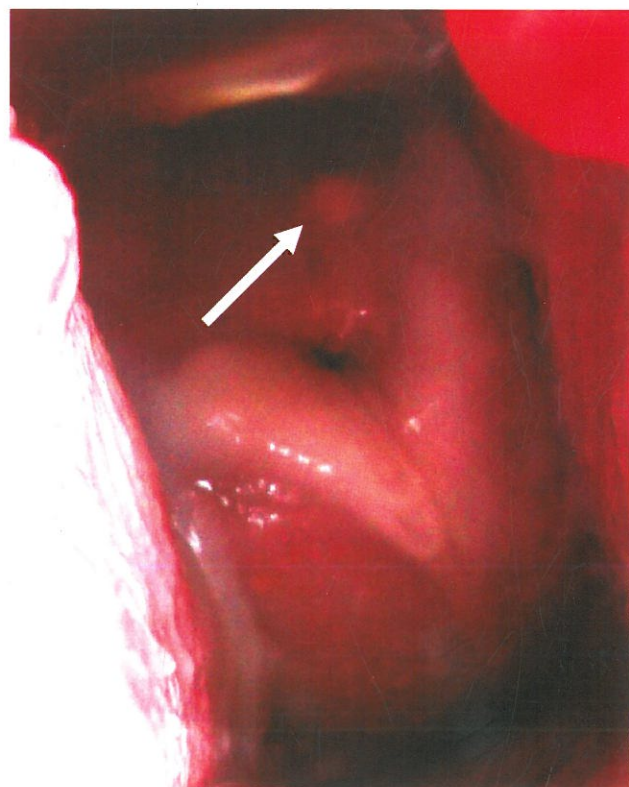


Fig. 12-13. Cérvix banhada por conteúdo purulento e ZT caracterizada pelo cisto de Naboth.

ciando, assim, o aspecto em “cacho de uva”. Quase não há ação no epitélio escamoso normal bem diferenciado (Fig. 12-14).

O ácido acético acarreta coagulação das proteínas intracelulares epiteliais, reduzindo a transparência dos epitélios metaplásicos e com atipias, fator responsável pelo característico efeito de acetobranqueamento em diferentes graus. Essa aparência branca na zona de transformação é uma das bases da colposcopia.

As lesões que se estendem para o interior do canal endocervical merecem maior atenção do examinador uma vez que estão associadas a importantes lesões glandulares e/ou escamosas.

As soluções iodadas de lugol ou Schiller são aplicadas como parte da técnica, exceto nas pacientes alérgicas ao iodo, e serão captadas pelas células da camada intermediária do epitélio escamoso normal, ricas em glicogênio e assumem uma cor marrom-avermelhada escura (Figs. 12-15 e 12-16).

O epitélio distrófico, metaplásico, cilíndrico, pré-neoplásico e o neoplásico, por serem desprovidos de glicogênio, não se coram, ficando iodo negativos. O teste será iodo positivo quando o epitélio ficar completamente corado. É um bom teste para delimitar as margens das lesões cervicais.

A avaliação inclui a identificação do epitélio escamoso, epitélio colunar (Fig. 12-15), JEC, zona de transformação normal (ZTN) (Fig. 12-17) e zona de transformação anormal (ZTA); representada pelas lesões pré-neoplásicas, com estimativa da sua extensão, tamanho e gravidade. A colposcopia será dita satisfatória quando todos esses elementos são visualizados; e insatisfatória quando a JEC e ZT não forem vistas. Nesse caso a investigação deverá prosseguir com outros exames.

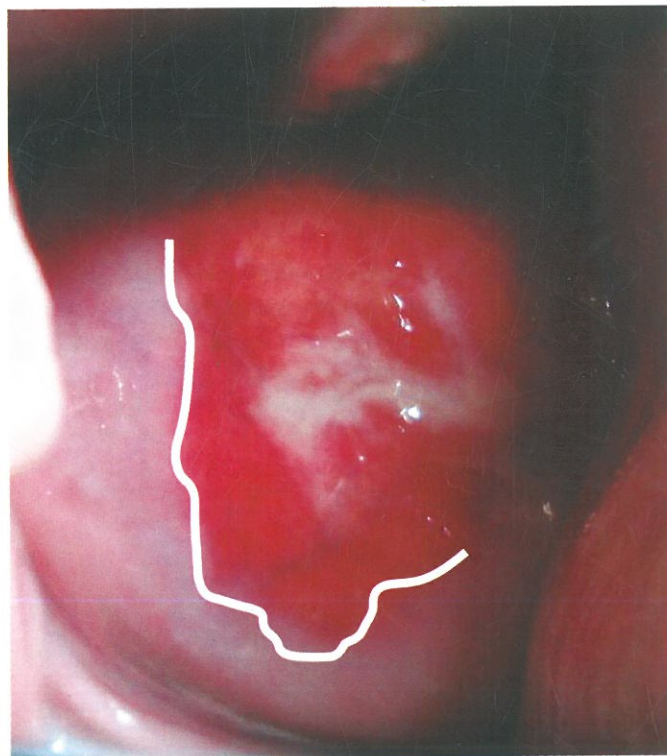


Fig. 12-14. Grande ectopia. Observar a JEC longe do orifício externo do colo. A linha branca contorna a JEC.

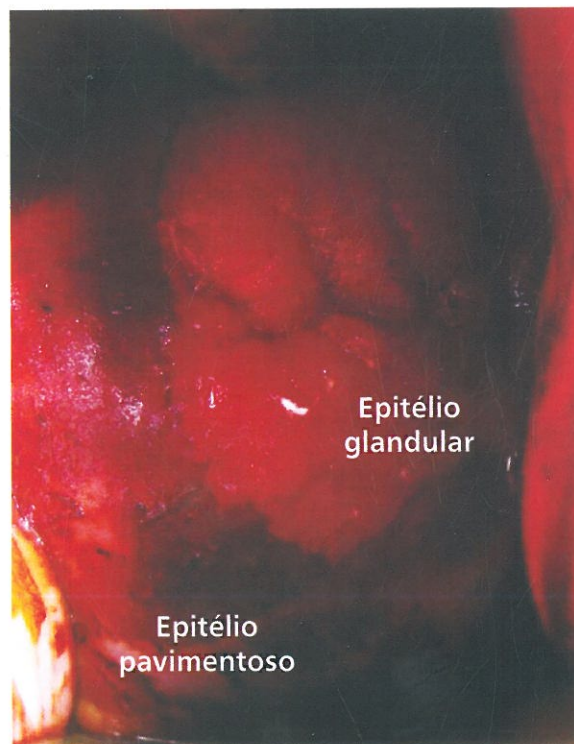


Fig. 12-15. Colo da figura 8 após a aplicação do lugol. Área iodo negativa central.

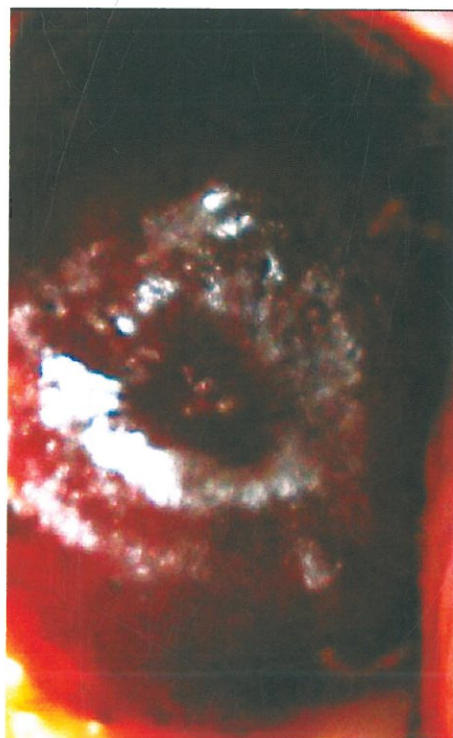


Fig. 12-16. Colo normal após a aplicação do lugol (iodo positivo).



Fig. 12-17. Zona de transformação após a aplicação do lugol – área clara do iodo.

A zona de transformação poderá ser identificada pela presença de orifícios glandulares abertos e/ou cistos de Naboth (Figs. 12-12 e 12-13). Quanto à localização, existem três tipos de ZT:

1. Completamente visível e ectocervical.
2. Tem um componente endocervical, mas é completamente visível.
3. Apresenta um componente endocervical que não é completamente visível.

As biópsias dirigidas por colposcopia são realizadas por meio de pinças tipo saca-bocados ou alças diatérmicas, onde são obtidos fragmentos do colo para estudo anatopatológico das áreas de maior agressividade.

O exame colposcópico termina com a redação de um laudo e elaboração de um esquema. A elaboração do esquema repousa sobre um sistema convencional, e o laudo final se apoia sobre uma terminologia que precisa tornar-se universal para que seja compreendida.

■ TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA – BARCELONA 2002

1. Achados colposcópicos normais:
 - Epitélio escamoso original.
 - Epitélio colunar.
 - Zona de transformação.
2. Achados colposcópicos anormais:
 - Epitélio acetobranco plano.
 - Epitélio acetobranco denso.
 - Mosaico fino.
 - Mosaico grosseiro.
 - Pontilhado fino.

- Pontilhado grosseiro.
 - Iodo parcialmente positivo.
 - Iodo negativo.
 - Vasos atípicos.
3. Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo.
 4. Colposcopia insatisfatória:
 - Junção escamocolunar não visível.
 - Inflamação e atrofia intensas, trauma, cérvix não visível.
 5. Miscelânea:
 - Condiloma, ceratose, erosão, inflamação, atrofia, decíduose e pólio.

■ CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE ALTERAÇÕES METAPLÁSICAS

- A) Superfície lisa com vasos finos, de calibre uniforme.
- B) Alterações acetobranças leves.
- C) Iodo negativo ou parcialmente positivo com solução de lugol.

■ CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE ALTERAÇÕES DE BAIXO GRAU (ALTERAÇÕES MENORES)

- A) Superfície lisa com margem externa irregular.
- B) Alteração acetobrança leve, que aparece lentamente e desaparece rapidamente.
- C) Iodo negativo, frequentemente com parcial captação de iodo positivo.
- D) Pontilhado fino e mosaico fino, regular.

■ CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE ALTERAÇÕES DE ALTO GRAU (ALTERAÇÕES MAIORES)

- A) Superfície lisa com margem externa bem marcada.
- B) Alteração acetobrança densa que aparece rapidamente e desaparece lentamente; podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra.
- C) Iodo negativo (coloração amarelo-mostarda) em epitélio densamente acetobranco.
- D) Pontilhado grosseiro e mosaico de campos largos e irregulares e de tamanhos diferentes.
- E) Acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular.

■ CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE CâNCER INVASIVO

- A) Superfície irregular, erosão, ou ulceração.
- B) Acetobranqueamento denso.
- C) Pontilhado grosseiro e irregular e mosaico grosseiro de campos largos desiguais.
- D) Vasos atípicos.

BIBLIOGRAFIA

- ABPTGIC. *Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia*. Acesso em: 27/02/2011. Disponível em: <http://www.colposcopy.org.br/laudo.php>
- Alarcón-Herreira A, Cervantes-Sánchez A, Mneneses-Miranda T *et al*. Association between penoscopy data and urethral cytology among men with partners who had cervical lesions associated with human papillomavirus. *Gac Med Mex* 2010;146(4):274-80.
- Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT *et al*. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não realização: um olhar sobre o programa de prevenção do câncer do colo do útero em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2009;25(2):S301-9.
- Almonte M, Murillo R, Sánchez GI *et al*. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. *Salud Publica Mex* 2010;52(6):544-59.
- Altekruse SF, Lacey JV, Brinton LA *et al*. Comparison of HPV genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinoma. Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:657-63.
- Alvarenga GC, Passos MRL, Pinheiro MS. Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero. *J Bras Doenças Sex Transm* 2000;12:28-38.
- Alves VAB, Castelo-Filho A, Vianna MR *et al*. Performace of the DNA-Citoloq liquid-based system compared with convencional smears. *Cytopathology* São Paulo 2006;16:86-93.
- Andrade JM, Marana HRC. Lesões pré-neoplásicas do colo do útero. In: Oliveira HC, Lemgruber I, Costa OT. *Tratado de ginecologia – Febrasgo*. Rio de Janeiro: Revinter 2000. p. 1257-68.
- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M *et al*. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;27:340.
- Antunes AA, Lyra R, Calado AA *et al*. Prevalência de coilocitose em biópsias penianas de parceiros de mulheres com lesões genitais induzidas pelo HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26:557-62.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J *et al*. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Summary document. *Ann Oncol* 2010;21(3):448-58.

- Ayre JE. The vaginal smear: precanceritii cell studies usine. A modifield technique. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:1205-19.
- Babes A. Diagnostic du cancer du col utérin par lès frettis. *Presse Méd* 1928;29:451-54.
- Babes A. Sur le câncér superficiel du col utérin. *Gynécol Obstét* 1931;23:417-33.
- Babes V, Tasca L, Östör AG. History of gynecologic pathology XII. Aurel babes. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21(2):198-202.
- Bagarelli LB, Olini AH. Tipagem e estado físico de papilomavírus humano por hibridização *in situ* em lesões intraepiteliais do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstetr* 2004;26:59-64.
- Barrasso R. Latent and subclinical HPV external anogenital infection. *Clin Dermatol* 1997;15(3):349-53.
- Baseman JG, Kulasingam SL, Harris TG *et al.* Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):26.
- Benevolo M, Mottotese M, Marandino F *et al.* Immunohistochemical expression of p16(INK4a) is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Mod Pathol* 2006;19(3):384-91.
- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D *et al.* European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;133(3):395-406.
- Bibbo M, Wilburn DA. *Comprehensive cytopathology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders e Elsevier. 2008.
- Bigras G, Reider M, Lamercy J *et al.* Keeping collection device in liquid medium is mandatory to ensure liquid-based cervical cytology sampling. *J Lower Gen Tract Des* 2003;7(3):168-74.
- Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ *et al.* HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 2005;25(92-8):1388-92.
- Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ *et al.* Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009 Apr.;27(2):141-50.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, van den Brule AJ *et al.* Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):351-57.
- Bleeker MC, Snijders PF, Voorhorst FJ *et al.* Flat penile lesions: the infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2006 Dec.1;119(11):2505-12.
- Bolanca IK, Vranes J. Diagnostic methods and techniques in preventing cervical carcinoma. Part I: Conventional cytology and new cytological methods. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj Kantona* 2010;7(1):12-17.
- Bongiglio TA. History of gynecologis pathology: XIII. Dr James W Regan. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(1):95-100.
- Bosch FX, Castellsagué X, Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008;15:98(1):15-21.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N *et al.* Prevalence of human papilomavírus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC). *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.

- Bosch FX, Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer – Burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):3-13. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(3):213-36.
- Breitenecker G. Cervical cancer screening: past–present–future. *Pathologe* 2009;30(2):128-35.
- Broders AC. Carcinoma *in situ* contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932;99:1670-74.
- Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. *Med Clin North Am* 1990;74:1455-85.
- Bundrick JB, Cook DA, Gostout BB. Screenig for cervical cancer and initial treatment of patients with abnormal results from Papanicoalou testing. *Mayo Clin Proc Rochester* 2005;80(8):1063-68.
- Caetano R, Vianna CMM, Thuler LCS *et al.* Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Rev Saúde Coletiva* 2006;16(1):99-118.
- Camara GNL, Cerqueira DM, Oliveira APG *et al.* Prevalence of human papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98(7):879-83.
- Camargo M, Soto-Oe Leon SC, Sanchez R *et al.* Frequency of human papillomavirus infection, coinfection, and association with different risk factors in Colombia. *Ann Epidemiol* 2011 Mar.;21(3):204-13.
- Carvalho NS. *Patologia do trato genital inferior e colposcopia: manual prático com casos clínicos e questões comentadas*. São Paulo: Atheneu, 2010
- Castellsagué X, Diaz M, Sanjosé S *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Nat Cancer Inst* 2006;98(5):303-15.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM *et al.* Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia – Grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;13(1):18-25.
- CDC, Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR*, 2005;51 (N. RR-6).
- Chang AR, Keng LW. Human papillomavirus (HPV) infection is sexually transmitted disease (STD). *I Hsueh Tsa Chih* 1999;22:409-15.
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M *et al.* Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(3):26-34.
- Coelho FRG, Soares FA, Focchi J *et al.* *Câncer do colo do útero*. São Paulo: Tecmedd, 2008. p. 129-34. cap. 4.
- Cox JT, Solomon D, Schiffman M. Prospective follow-up suggests similar risk of biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
- Crum CR, Cibas ES, Lee KR. *Pathology of early cervical neoplasia*. (Contemporary issues in surgical pathology, v. 22). New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Crusius K, Auvinen E, Alonso A. Enhancement of EGF- and PMA-mediated MAP kinase activation in cells expressing the human papillomavirus type 16 E5 protein. *Oncogene* 1997;15:1437-44.
- Cullen AP, Reid R, Campion M *et al.* Analysis of the physical state of different human papillomavirus dnas in intraepithelial and invasive cervical Neoplasm. *J Virol* 1991;65(2):606-12.

- Cuzick J, Clavel C, Petry KU *et al.* Overview of the European and North American Studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-101.
- de Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C *et al.* Detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. *J Med Virol* 2005;75:588-92.
- de Palo G, Chanen W, Dexeus S. *Patologia e tratamento do trato genital inferior* (Incluindo Colposcopia). São Paulo: Medsi, 2002.
- de Palo G, Chanen W, Dexeus S. Neoplasia intraepitelial cervical. In: *Patologia e tratamento do trato genital inferior*. Rio de Janeiro: Medsi 2002. p. 63-144.
- de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-59.
- De Vuyst H, Clifford G, Li N *et al.* HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009 Oct.;45(15):2632-39.
- Denton KJ, Bergeron C, Klement P *et al.* European CINtec Cytology Study Group. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010;134(1):12-21.
- Di Loreto C, Maeda MYS, Utagawa ML *et al.* Garantia da qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histológica. *Rev Assoc Méd Bras São Paulo* 1997;43(3):195-98.
- do Carmo EFS, Fiorini A. principais técnicas moleculares para detecção do papilomavírus humano. SaBios. *Rev Saúde Biol* 2007;2(1):29-31.
- Doorbar J, Ely S, Sterling J *et al.* Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature* 1991;352:824-27.
- Doorbar J. The papilomavírus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32(1):S7-S15.
- Dray M, Russell P, Dalrymple C *et al.* p16(INK4a) as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: Experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies. *Pathology* 2005;37(2):112-24.
- Dunlop EMC, Garner A, Darougar S *et al.* Colposcopy, biopsy, and cytology results in women with chlamydial cervicitis. *Genitourin Med* 1989;65:22-31.
- Eleutério Jr J, Giraldo PC, Cavalcante DI *et al.* Association between high risk HPV viral load, p16ink4a expression and intra-epithelial cervical lesions. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53(6):530-34.
- Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, WU HH. The significance of low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial "lesion" as a distinct squamous abnormality category in Papanicolaou test. *Cancer Cytophotol* 2007;108(5):277-81.
- Entiauspe LG, Teixeira LO, Mendoza-Sassi RA *et al.* Papilomavírus humano: prevalência e genótipos encontrados em mulheres HIV positivas e negativas, em um centro de referência no extremo Sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010 Maio-Jun.;43(3): 260-63.
- Escobar A. *Genitoscopia, patologia do trato genital inferior*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. *Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC CancerBase no. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- Fernandes TAAM, Meissner RV, Bezerra LF *et al.* Humam Papillomavirus infection in women attendes at cervical cancer screening service in natal, Brazil. *Braz J Microbiol* 2008;39:573-78.

- Fink DI. Change in American cancer society checkup guidelines for detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 1988;38:127-28.
- Fonseca LAM, Ramacciotti AS, Eluf Neto J. Tendência da mortalidade por câncer do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. *Cad S Públ* 2004;20:136-42.
- Fremont-Smith M, Marino J, Spencer L *et al.* Comparasion of the surepath™ liquid-based Papanicolaou smear with the convencional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer Cytipathology* (Burlington) 2004;102(5):269-79.
- Gadner HL, Dukes CD. Haemophilus vaginalis vaginitis; newly defined specific infection previously classified as non specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;69:962.
- Giraldo PC, Eleutério JJR, Cavalcante DI *et al.* The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137(1):88-91.
- Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL *et al.* Natural history oh HPV infection in men: the HIM study. [Acesso em 2010]. Disponível em: <http://aacrmeetingabstracts.org/cgi/content/abstract/2006/3/B215>.
- Gray M, McKee GT. *Diagnostic cytipathology*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003. p. 644-45. cap. 28.
- Guindalini C, Tufik S. Uso de *microarrays* na busca de perfis de expressão gênica: aplicação no estudo de fenótipos complexos. *Rev Bras Psiquiatria* 2007;29(4):370-74. [Acesso em 2011]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v29n4/a14v29n4.pdf>
- Halford JA, Batty T, Boost T *et al.* Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol* 2010;38(5):318-26.
- Hamashima C, Aoki D, Miyagi E *et al.* & Japanese Research Group for Development of Cervical Cancer Screening Guidelines. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(6):485-502.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM *et al.* HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
- Heley S. Pap test update. Australian Family Physicians. *Melbourne* 2007;36(3):112-15.
- Hippeläinen M, Yliskoski M, Saarikoski S *et al.* Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. *Genitourin Med* 1991 Aug;67(4):291-96.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 1998;338(7):423-28.
- Ho GYF, Buró RD, Klein S *et al.* Persistent genital human papilomavírus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-71.
- Hoda SR, Hoda SA. *Fundamentals of pap test cytology*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007.
- Holmes EJ, Lyle WH. How early in pregnancy does the Arias-Stella reaction occur? *Arch Pathol* 1973;95:302.
- Howley PM. *Papillomavirinae: the viruses and their replication*. Fields Virology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Human papilomavirus*. Lyon: WHO, 1995, v. 64.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. [Acesso em 2011]. Disponível em: www.inca.gov.br.

- INCA – Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *J Bras Patol Med Lab* 2006;42(5):351-73.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. Normas e recomendações do INCA. *Rev Bras Cancerol* 2002;28:13-15.
- International Agency of research on cancer IARC. Sistema de Bethesda 2001. [Acesso em 2010]. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/atlasctyobeth.php?cat=A0&lang=4>
- Jemal A, Thun MJ, Ries LA *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1672-94.
- Joste N. Overview of the cytology laboratory: specimen processing through diagnosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* (Abuquerque) 2008;35:549-63.
- Knoepp SM, Kuebler DL, Wilbur DC. Correlation between hybrid capture II high-risk human papillomavirus DNA test chemiluminescence intensity from cervical samples with follow-up histologic results: a cytologic/histologic review of 367 cases. *Cancer Cytopathol* 2010;6(24).
- Koss LG, Gompel C. *Introduction to gynecologic cytopathology with histologic and clinical correlation*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 37. cap. 5.
- Koss LG. A quarter of a century of cytology. *Acta Cytol* 1977;21:639-42.
- Koss LG. Papanicolaou's 100th birthday. *Acta Cytol* 1983;27(3):217-19.
- Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989;261(5):737-44.
- Kotecha MT, Afghan RK, Vasilikopoulou E *et al.* Enhanced tumour growth after DNA vaccination against human papilloma virus E7 oncoprotein: evidence for tumour-induced immune deviation. *Vaccine* 2003;21:2506-15.
- Kurshumliu F, Thorns C, Gashi-Luci L. p16INK4A in routine practice as a marker of cervical epithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009;115:127-31.
- Lazcano-Ponce E, Lörincz AT, Salmerón J *et al.* A pilot study of HPV DNA and cytology testing in 50,159 women in the routine Mexican Social Security Program. *Cancer Causes Control* 2010 Oct.;21(10):1693-700.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R *et al.* Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011 Feb. 15;128(4):927-35.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R *et al.* Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2010;19.
- Longatto Filho A, Utagawa ML, Shirata NK *et al.* Immunocytochemical expression of p16INK4A and Ki-67 in cytologically negative and equivocal pap smears positive for oncogenic human papillomavirus. *Int J Gynecol Pathol* 2005 Apr.;24(2):118-24.
- Longatto-Filho A, Namiyama G, Castelo-Filho A *et al.* Sistema DNA-Citolíq (DCS): um novo sistema para citologia em base líquida – Aspectos técnicos. *J Bras Doenças Sex Transm* (São Paulo) 2005;17(1):56-61.
- Lonky NM, Mahdavi A, Wolde-Tsadik G *et al.* Evaluation of the clinical performance of high-risk human papillomavirus testing for primary screening: a retrospective review of the Southern California Permanente Medical Group experience. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(3):200-5.
- Lorenzato F, Ho L, Terry G *et al.* The use of human papillomavirus typing in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil). *Int J Gynecol Cancer* 2000 Mar.;10(2):143-50.

- Lörincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):959-68. Review
- MacSweeney DJ, McKay DG. Uterine cancer; its early detection by simple screening method. *N Engl J Med* 1948;238:867-70.
- Marchetta J, Descamps P. *Colposcopia: técnica, indicações, diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.
- Marino J, Fermont-Smith M. Direct-to-vial experience with autocyte prep in a small New England regional cytology Practice. *J Reprod Med, New Hampshire* 2001;46(4):353-58.
- Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(8):485-92.
- Martins NV, Ribalta JCL. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Rocca, 2005.
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I *et al*. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1579-88.
- Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vaginal I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976;20:505-9.
- Meisels A, Morin C. *Cytopathology of the uterus-ASCP theory and practice of cytopathology*. 2nd ed. ASCP Press. Chicago-EUA, 1997.
- Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981;12:S111-S23.
- Meisels A, Roy M, Fortier M *et al*. Human papillomavirus infection of the cervix: the Atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981;25:7-16.
- Meisels A. The story of a cell: the George N. Papanicolaou Award Lecture. *Acta Cytol* 1983;26:584-98.
- Menezes GA, Walkely Jr PE, Stripe DM *et al*. Increased incidence of atypical Papanicolaou tests from thinpreps of postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Cancer Cytopathology* (Atlanta) 2001;93(6):357-63.
- Ministério da Saúde. *Programa nacional de controle do câncer de colo do útero e de mama-viva mulher*. Rio de Janeiro: INCA, 2005.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL *et al*. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62(10):870-78.
- Missaoui N, Trabelsi A, Hmissa S *et al*. p16(INK4A) overexpression in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix in Tunisian women. *Pathol Res Pract* 2010; Aug. 15;206(8):550-55.
- Munoz N *et al*. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(3):3-10.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X *et al*. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
- Munoz N, Bosch FX, Sanjosé S *et al*. The international agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Nance KV. Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. *Diagn Cytopathol* 2007;35(3):148-53.
- NCI-National Cancer Institute Workshop: the 1998 Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnosis. *JAMA* 1989;262:931-34.
- Nwabineli NJ, Monaghan JM. Vaginal epithelial abnormalities in patients with CIN: clinical and pathological features and management. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(1):25-29.

- Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S *et al.* Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1986 Mar.;14(3):433-44.
- Oliveira HC, Lemgruber I. *FEBRASGO: tratado de ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. v. 1.
- Oliveira LHS, Ferreira MDPL, Augusto EF *et al.* Human papillomavirus genotypes in asymptomatic young women from public schools in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010 Jan.-Fev.;43(1):4-8.
- OMS (WHO-World Health Organization). Organização Mundial de Saúde. [Acesso em 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.
- Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers* 2007 June;23(4):261-72.
- Papanicolaou GN, Traut HF, Marchetti AA. *The epithelia of women's reproductive organs: a correlative study of cyclic changes*. New York: Commonwealth Fund., 1948.
- Papanicolaou GN, Traut HF. *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*. New York: Commonwealth Fund., 1943.
- Papanicolaou GN. The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am J Anatomy* 1933;52:519-611.
- Papillocheck®: *Test kit for the genotyping of 24 types of genital HPV: manual*. Version BQ-013-04, 2008. [Acesso em 2011]. Disponível em: <http://www.greinerbioone.com/en/row/articles/literatures/manuals/>.
- Parada R, Morales R, Giuliano AR *et al.* Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. *BMC Infect Dis* 2011 Jan.;11(1):25.
- Park SN, Yoon HS, Choi YK *et al.* Antibodies prevalence against HPV-6b and -16 recombinant fusion proteins in Korean patients with cervical neoplasia. *J Obstet Gynecol* 1995;21:609-17.
- Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006 Aug.;6(8):603-12.
- Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC *et al.* Papilomavírose humana em genital, parte I. DST. *J Bras Doenças Sex Transm* 2008;20(2):108-24.
- Pett MR, Alazawi WO, Roberts I *et al.* Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res* 2004;64:1359-68.
- Phelps WC, Yee CL, Munger K *et al.* The human papillomavirus type 16 E7 gene encodes transactivation and transformation functions similar to those of adenovirus E1A. *Cell* 1988;53:539-47.
- Pimple SA, Amin G, Goswami S *et al.* Evaluation of colposcopy vs cytology as secondary test to triage women found positive on visual inspection test. *Indian J Cancer* 2010;47:308-13.
- Pirog EC, Kleter B, Olgac S *et al.* Prevalence of HPV DNA in different histologic subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000;157:1055-62.
- Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. Enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1449-55.
- Porter WM, Francis N, Hawkins D. *et al.* Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol* 2002 Dec.;147(6):1159-65.
- Pouchet FA. *Théorie positive de l'ovulation spontanée ET de la fécondation des mammifères ET de l'espèce humaine basée sur l'observation de toute la animale*. Paris: Bailliére, 1847.
- Rajcáni J, Adamkov M, Hybenová J *et al.* Detection of regulatory protein p16/INK4A in the dysplastic cervical squamous cell epithelium is a diagnostic tool for carcinoma

- prevention. Laboratório patologickej anatomie, Alpha Medical a.s., Martin. *Cesk Patol* 2009;45(4):101-7.
- Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SF *et al.* Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Pública* 2008;42(1):123-30.
- Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):945-51.
- Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The Cellular morphology of carcinoma *in situ*, dysplasia and atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953 Mar.;6(2):224-34.
- Reid R. Genital wart and cervical cancer. *Cancer* 1984;53:943-54.
- Renshanw AA, Mody DR, Wang E *et al.* Hyperchromatic crowded groups in cervical cytology. Differing appearances and interpretations in conventional and ThinPrep preparations. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:332-36.
- Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. In: Sommers SL. (Ed.). *Pathology annual*. East Morwalk: Appleton – Century – Crofts, 1973. p. 301-28.
- Romero N. Reseña histórica de la citopatología y los Orígenes del Papanicolaou. *Anales de La Faculdade de Medicina-Universidad Nacional Mayor de San Marcos* 2001;62(4):342-46.
- Rosenblatt C, Wroclawski ER, Lucon AM *et al.* *HPV na prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2005.
- Rous P, Beard, JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *J Exp Med* 1935;62:523-48.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS *et al.* HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009 Apr.;360(14):1385-94.
- Sass MA. Use of a liquid-based, thin-layer Pap test in a community hospital. Impact on cytology performance and productivity. *Acta Citologica. Decatur* 2004;48(1):17-22.
- Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E *et al.* Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. *Cancer* 2010;116(11):2531-42.
- Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:727-46.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J *et al.* Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
- Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:203-11.
- Schottlander J, Kermauner F. *Zur Kenntnis des uterus-Karzinomas; monographische Studie über Morphologie*. Berlin: Karger, 1912.
- Sellers JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopia e tratamento da lesão intraepitelial cervical*. Lyon: 2003/04.
- Shew ML, Fortenberry JD. HPV infection in adolescents: natural history, complications, and indications for viral typing. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:168-74.
- Shildham VB, Kumar N, Narayan R *et al.* Should LSIL with ASC-H (LSIL-H) in cervical smears be an independent category? A study on SurePath™ specimens with review of literature. *CytoJournal* 2007;4(7):213-24.
- Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM *et al.* Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;283(16):1757-64.
- Silfverdal L, Kemetli L, Amdrea B *et al.* Risk of invasive cervical cancer in relation to management of abnormal Pap smear results. *Am J Obst Gynecol* 2009;201:11-17.

- Singer A, Monaghan JM. *Colposcopia, patologia e tratamento do trato genital inferior*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
- Sjoeborg KD, Tropé A, Lie AK *et al*. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2010 July;118(1):29-34.
- Slater DN, Stewart R, Melling SE *et al*. Proposed Sheffield quantitative criteria in cervical cytology to assist the diagnosis and grading of squamous intra-epithelial lesion, as some Bethesda system definitions require amendment. *Cytopathology* 2005;16:168-78.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B *et al*. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621-32.
- Solomon D, Davey D, Kurman R *et al*. The 2001 bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-19.
- Solomon D, Nayar R. *Sistema bethesda para citopatologia cervicovaginal – Definições, critérios e notas explicativas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
- Spicer WJ. *Bacteriologia, micologia e parasitologia clínicas – Um texto ilustrado em cores*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Spiegel C. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 1991 Oct.;4(4):485-502.
- Sweeney BJ, Haq Z, Happel JF *et al*. Comparison of the effectiveness of tow liquid-based Papanicolaou system in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. *Cancer Cytopathology* 2006;108(1):27-31.
- Syrjänen K. *Papillomavirus infeccions in human pathology*. New York: J Wiley & Sons; 2000. p. 142-66.
- Tatti SA *et al*. *Colposcopia e patologias do trato genital inferior*. Vacinação contra o HPV. São Paulo: Artmed, 2010.
- Tench W. Preliminary assessment of the AutoCyte PREP. Pirect-to-vial performance. *J Reproductive Med* 2000;45(11):912-16.
- Tenti P, Romagnoli S, Silin IE *et al*. Human papilomavírus types 16 and 18 infection in infiltrating adenocarcinoma of the cervix: PCR analysis of 138 cases and correlation with histologic type and grade. *Am J Clin Pathol* 1996;106:52-56.
- The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-19.
- The ALTS Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;183:1383-92.
- The FUTURE II Study Group. Effect of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma *in situ*: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-68.
- Toun BM, Panich MA, Pinto A. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histopatológico na identificação das lesões intraepiteliais cervicais. *Res Assoc Med Bras* 2002 Apr./June;148(2).
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006 Mar.;24(Suppl):1:15.
- Trussell RE. *Trichomonas vaginalis and trichomoniasis*. Springfield, Illions: Charles C Thomas, 1947.
- Tsounpou I, Arbyn M, Kyrgiou M *et al*. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009;35(3):210-20.

- Villa LL *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *L Oncology* 2005;6(5):271-78.
- Villa LL, Denny L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94(1):571-80.
- Walboomers JM, de Roda Husman AM, Snijders PJ *et al.* Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995;48(8):728-32.
- Wied GL, Bibbo M, Keebler CM *et al.* *Compendium on diagnostic cytology*. 8th ed. Chicago: Tutorials of Cytology, 1997. pp. 81-85.
- Woodhouse SL, Stastny JF, Styer PE *et al.* Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions: results of the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1079-84.
- Workshop NCI. The revised Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnosis. Report of the 1991 Bethesda workshop. *JAMA* 1991;267:1892.
- Wright VC. *Colposcopia, clínicas obstétricas e ginecológicas da América do Norte*. v. 1 New York: Interlivros, 1993.
- Yarandi F, Mood NI, Mirashrafi F *et al.* Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:514-16.
- Zhang FF, Banks HW, Langford SM *et al.* Accuracy of ThinPrep System in detecting Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:773-76.
- Zielinko GD, Snijders PJE, Rozendaal FJ *et al.* HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signal false negative smears. *Br J Cancer* 2001;3(85):398-404.
- Zinnemann K, Turner CG. The taxonomic position of *Haemophilus vaginalis* (*Corynebacterium vaginale*). *J Pathol Bacteriol* 1963;85:213.
- Zur Hausen H. Cervical carcinoma and human papillomavirus: on the road to preventing a major human cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:252-53.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections – A major course do human cancers. *Biochemical et Biophysical Acta* 1977;1288:55-78.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342-50.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – A brief historical account. *Virology* 2009;20;384(2):260-65.

Links indicados

American Cancer Society for Colposcopy and Cervical Pathology <http://www.asccp.org/>
 Instituto Nacional do Câncer: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>
 NCI Bethesda System: <http://nih.techriver.net/index.php>
 US National Library of Medicine National Institutes of Health www.pubmed.com
 Atlas IARC – International Agency for Research on Cancer <http://screening.iarc.fr/atlascyto.php?lang=4>

ÍNDICE REMISSIVO

■ A

Ácido fólico, deficiência, 43
Actinomyces, 56, 61
Adenocarcinoma
 endocervical
 in situ, 93
 invasivo, 102
 endometrial invasivo, 103
 extrauterino, 104
Adenose vaginal, 66
Agentes
 infecciosos, 51
 inflamatórios, 51
Alterações
 iatrogênicas, 63
 reativas em células glandulares
 endocervicais, 64
Aparelho reprodutor feminino, 11
ASC-H, 79
ASC-US, 78
Atrofia, 41
Avaliação hormonal pela citologia, 43

■ B

Bacilos de Döderlein, 51
Biologia molecular, 74

■ C

Câncer
 cervical, 67
 mama, 67

Candida

albicans, 57

glabrata, 57

Candidíase, 57

Carcinoma

escamoso invasivo, 97

não ceratinizante de células grandes, 101

Células

aracniformes, 22

deciduais, 23

escamosas

 basais, 15

 características, 18

 intermediárias, 15

 parabasais, 15

 superficiais, 15

glandulares

 características, 21

 endocervicais, 19

 atipia, 90-92

 endometriais, 19

 estromais, 19

metaplasia escamosa, 21

músculo liso, 26

Naboth, 14

reserva, 20, 21

trofoblásticas, 23

Cervicite folicular, 62

Chlamydia trachomatis, 55

Ciclo menstrual, 37

fases, 40

Citologia cervicovaginal, 15

células

escamosas

camada profunda: basais e parabasais, 15

intermediárias, 15

superficiais, 15

glandulares

endocervicais, 19

endometriais, 19

estromais, 19

metaplasia escamosa, 21

reserva, 20

fisiológica, 37-43

atrofia, 41

deficiência de ácido fólico, 43

gravidez, 42

indicações da avaliação hormonal pela citologia, 43

lactação, 43

pós-parto, 43

novas metodologias, 105-114

oncótica, 76

Citomegalovírus, 61

Cocos

gram-negativos, 55

gram-positivos, 54

Coleta do material, 29

adequabilidade, 34

meio líquido, 106

procedimentos, 106

qualidade, 34

Coloração, 32

Colposcopia, 74

aparelho, 121

características sugestivas de alterações, 129

indicações, 122

instrumentais e reagentes, 123

noções básicas para o citologista, 121

procedimento, 125

terminologia, 128

Cristais de hematoxilina, 28

■ D

Deficiência de ácido fólico, 43

DIU (dispositivo intrauterino),

inflamações, 61

■ E

EA-36 e EA-65, corantes, 32

Enterobius vermiculares, ovos, 27

Escova endocervical, 30

Esfregaços, características

hipertróficas, 39

hipotróficas, 39

Espátula de Ayres, 30

Espermatozoides, 26

Expressão da proteína p16^{INK4A}, 75

Exsudato inflamatório, 48

■ F

Fecundação, 37

Fibroblasto, 26

Fixação, 30

Flora vaginal

agentes

infeciosos, 51

inflamatórios, 51

normal, 51

Fungos, 26, 57

■ G

Gardnerella vaginalis, 52

Granuloma inguinal, 62

Gravidez, 42

■ H

Hemácias, 23

Hematoxilina, 32

Herpes *simplex*, 60

Hímen, 12

Hiperkeratose, 50

Hiperplasia microglandular, 66

Histiócitos, 25

gigante multinucleado, 25

Histologia, 74

Histórico da citologia, 5

Hormônios, avaliação pela citologia, 43

■ I

Índice de maturação, 38

Infecções, 51

actinomyces, 56

cervicite folicular, 62

chlamydia trachomatis, 55

citomegalovírus (CMV), 61
 cocos gram-negativos, 55
 cocos gram-positivos, 54
 DIU, dispositivo intrauterino, 61
 fungos, 57
gardnerella vaginalis, 52
 granuloma inguinal, 62
leptothrix, 56
mobilluncus, 53
mycoplasma, 53
trichomonas vaginalis, 57
 tuberculose, 61
 ureaplasma, 53
 vaginite atrófica, 61
 vírus herpes *simplex*, 60
 Inflamação, 45
 adenose vaginal, 66
 agentes inflamatórios, 51
 alterações
 iatrogênicas, 83
 reativas em células glandulares
 endocervicais, 64
 exsudato inflamatório, 48
 hiperkeratose, 50
 hiperplasia microglandular, 66
 metaplasia escamosa imatura, 63
 metaplasia tubária, 65
 papel da citologia, 45
 parakeratose, 50
 reparo típico ou regeneração, 46
 sinais citológicos, 45

■ J

Junção escamocolumnar (JEC), 3, 55, 107, 125

■ K

Koch, bacilo, 61

■ L

Lactação, 43
 Lâmina basal, 23
 Laudos, montagem, 115
 adequabilidade da amostra, 117
 alterações das células epiteliais, 116
 categorização geral, 115

conclusão, 118
 especificação de outras neoplasias
 malignas, 117
 identificação do paciente, 117
 interpretação/resultados, 115
 observações, 119
 organismos, 118
 padrão hormonal da amostra, 118
 qualidade da amostra, 115
 tipo da amostra, 115
 tipos e características celulares, 118
 Leitura automatizada – Focal Point *Slide*
 Profiler, 109
Leptothrix, 56
 Lesões

 adenocarcinoma endocervical *in situ*, 93
 cervicovaginais, HPV, 72
 glandulares não invasivas, 88
 intraepiteliais, 77-88
 escamosas, 80
 alto grau, 82
 atípicas, 78
 baixo grau, 80
 invasivas
 escamosas, 95
 glandulares, 101
 Leucócitos, 24
 Lubrificantes, 26

■ M

Macrófagos, 24
 Mama, câncer, 67
 Maturação celular, índices referenciais, 38
 Membrana basal, 23
 Metaplasia
 escamosa imatura, 63
 tubária, 65
 Microinvasão, 96
Mobilluncus, 53
 Montagem de laudos, 115
Mycoplasma, 53

■ N

Naboth, cistos, 14
Neisseria gonorrhoeae, 55
 Neoplasia intraepitelial
 cervical, 77
 peniana, 73

■ **O**

Orange G6 (OG-6), corantes, 32
Ovários, 13
Ovos de enterobius vermiculares, 27
Ovulação, 37

■ **P**

Papanicolaou, indicações, 36
Papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical, 67-76
 detecção, métodos, 74
 biologia molecular, 74
 colposcopia, 74
 histologia, 74
esquema da infecção, 71
estrutura viral, 69
fatores de risco, 73
homens, 73
lesões cervicovaginais, 72
mecanismo genômico, 72
tipos, 69
Paraceratose, 50
Peptococos, 54
Peptostreptococos, 54
pH vaginal, 12
Plasmócitos, 24
Plataforma ThinPrep™, 110
Pólen, 27
Pós-parto, 43
Preparo de amostras pelo método SurePath, 108
Programas de rastreio, 36
Proteína p16^{INK4A}, 75

■ **Q**

Qualidade
 amostra, 115
 coleta, 34
Queyrat, eritroplasia, 73

■ **R**

Representação celular, 107

■ **S**

Sistema Bethesda de ASC-US, 78

■ **T**

Talco, 27
Técnicas automatizadas em citologia clínica, 105
Thinprep imaging system, 111
Trato genital feminino, 11-27
 citologia, 15
Trichomonas vaginalis, 57
Tubas uterinas, 13
Tuberculose, 61

■ **U**

Ureaplasma, 53
Útero, 13

■ **V**

Vagina, 12
Vaginite atrófica, 61
Vaginose, 52
Verrugas genitais, 67
Vírus
 herpes *simplex*, 60
 HPV, 69
Vulva, 11

■ **Z**

Zona de transformação, útero, 14, 127

